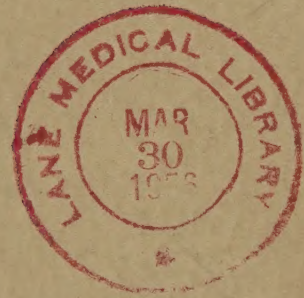


Leiden
1955

Love

ENIGE ASPECTEN
VAN DE
WATER- EN ZOUTHUISHOUDING
BIJ
ESSENTIËLE HYPERTENSIE



J. DE GRAEFF

ENIGE ASPECTEN
VAN DE WATER- EN ZOUTHUISHOUDING
BIJ ESSENTIËLE HYPERTENSIE

SOME ASPECTS
OF WATER AND SODIUM METABOLISM
IN ESSENTIAL HYPERTENSION

ENIGE ASPECTEN
VAN DE
WATER- EN ZOUTHUISHOUDING BIJ
ESSENTIËLE HYPERTENSIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT
TE LEIDEN OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR J. N. BAKHUIZEN VAN DEN BRINK, HOOG-
LERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG
6 JULI 1955 TE 16 UUR

DOOR

JACOB DE GRAEFF
Geboren te Tokio in 1921

H. E. STENFERT KROESE N.V. — LEIDEN

PROMOTOR: PROF. DR A. QUERIDO

Aan mijn Vader
Aan mijn Vrouw

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling voor Endocrinologie en Stofwisselingsziekten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, met financiële steun van het Hippocrates Studiefonds.

Zeer erkentelijk ben ik Dr A. A. H. Kassenaar voor de wijze waarop hij mij in het laboratorium van de afdeling heeft ingeleid en mij in mijn verdere werk heeft bijgestaan. De hulp, welke ik van de verschillende medewerkers van dit laboratorium mocht ontvangen, werd door mij eveneens op hoge prijs gesteld. Speciaal wil ik hierbij Mej. J. Tideman en Mej. F. de Wit noemen. Ook de heer D. van Staden, die het door mij gebruikte infuusapparaat ontwierp en construeerde, wil ik hierbij hartelijk danken.

INHOUD

HOOFDSTUK 1

REDENEN, WAAROM BIJ DE ESSENTIËLE HYPERTENSIE IS GEDACHT AAN EEN ABNORMALE KEUKENZOUTSTOFWISSELING

Inleiding	I
Invloed van het zoutloze dieet bij de arteriële hypertensie . .	2
De functie van de bijnierschors en de rol van de keukenzout- huishouding bij het ontstaan en de handhaving van hypertensie	4
Samenvatting	10

HOOFDSTUK 2

GEGEVENS OMTRENT DE KEUKENZOUTSTOFWISSELING BIJ DE ESSENTIËLE HYPERTENSIE

Inleiding	II
Gegevens over de grootte van de verschillende lichaamsruimten en de verdeling van de belangrijkste electrolyten	II
Een vergelijking van de reactie van personen met essentiële hypertensie met die van personen met een normale bloed- druk op zoutbeperking en zoutbelasting	13
Een onderzoek naar de invloed van natriumzouten zonder chloor op de bloeddruk van lijders aan essentiële hypertensie . . .	16
Samenvatting en vraagstelling.	16

HOOFDSTUK 3

DE BEPALINGEN VAN DE VERSCHILLENDE LICHAAMSRUIMTEN

Inleiding	18
Bepaling van de extracellulaire ruimte	19
Bepaling van de totale hoeveelheid lichaamswater.	25
Bepaling van het intracellulaire water	27
Bepaling van de natriumruimte en de totale hoeveelheid uit- wisselbaar natrium.	27
Samenvatting	31

HOOFDSTUK 4

EIGEN BEPALINGEN VAN DE INULINERUIMTE BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK

Inleiding	32
Bepaling van de inulineruimte	34
De inulineruimte bij personen met een normale bloeddruk	40
Andere gegevens verkregen bij de bepaling van de inulineruimte	44
Samenvatting	49

HOOFDSTUK 5

EIGEN BEPALINGEN VAN DE NATRIUMRUIMTE EN DE TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK

Inleiding	50
Uitvoering van de bepaling	50
Natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij personen met een normale bloeddruk	53
Samenvatting	60

HOOFDSTUK 6

BEPALINGEN VAN DE INULINERUIMTE, NATRIUMRUIMTE EN TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM BIJ PERSONEN MET ESSENTIËLE HYPERTENSIE

Inleiding	61
Bepaling van de inulineruimte bij personen met essentiële hypertensie	64
Bepaling van de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij personen met essentiële hypertensie	65
Vergelijking van inulineruimte, natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij personen met een normale bloeddruk en personen met essentiële hypertensie	66
Inulineclearance bij personen met een normale bloeddruk en bij personen met essentiële hypertensie	69
Samenvatting	71

HOOFDSTUK 7

SLOTBESCHOUWING

SAMENVATTING	77
SUMMARY	81
LITTERATUUR	84

HOOFDSTUK I

REDENEN, WAAROM BIJ DE ESSENTIËLE HYPERTENSIE IS GEDACHT AAN EEN ABNORMALE KEUKENZOUTSTOFWISSELING

INLEIDING

De hypertensie, en meer in het bijzonder de essentiële hypertensie, heeft in de laatste vijftig jaren in het middelpunt van de belangstelling gestaan. Talloze theorieën over het ontstaan van hypertensie hebben de medische litteratuur uit deze tijd overstroomd. Indien men onder arteriële hypertensie verstaat een toestand, waarbij naast een systolische verhoging van de arteriële bloeddruk ook de diastolische bloeddruk is verhoogd, kan men de resultaten van dit uitgebreide werk tot enkele feiten herleiden:

1. Arteriële hypertensie berust op een verhoging van de perifere weerstand, welke voornamelijk in de arteriolen is gelegen ¹⁴⁶. Slagvolume en minutenvolume van het hart zijn bij een ongecompliceerde hypertensie niet vergroot ¹⁴⁶.

2. Bij de z.g. essentiële hypertensie spelen hereditaire ⁵³ en psychische factoren ¹⁵⁸ een rol.

3. Oorzaken en ontstaan van de hypertensie zijn alleen bij het phaeochromocytoom enigszins bekend ^{48, 104}.

4. Bij een primair nierlijden spelen renale factoren ongetwijfeld een rol. Langs welke weg de nierlaesie tot een toename van de perifere weerstand leidt, is onbekend.

5. Experimenteel is het op tal van wijzen mogelijk om bij proefdieren een arteriële hypertensie te verwekken. Een duidelijke analogie met het ontstaan van de menselijke hypertensie ontbreekt vooralsnog in elk geval bij de essentiële hypertensie, terwijl een analogie met de zuiver renale hypertensie denkbaar is. Langs welke weg deze hypertensie precies tot stand komt, is onbekend ³⁷.

6. De verschillende z.g. pressorstoffen, zoals renine, hypertensine e.d., zijn nog nooit op overtuigende wijze bij de mens aangetoond ³⁷.

7. Bepaalde physiologische en biochemische kenmerken ontbreken bij de essentiële hypertensie, met uitzondering van de toename van de perifere weerstand.

Het is onze bedoeling om na te gaan in hoeverre het mogelijk zou zijn, om bij de menselijke essentiële hypertensie naast de toegenomen perifere weerstand nog andere pathofysiologische factoren aan te

tonen. Hierbij is het opvallend, dat door de jaren heen een rol is toegedacht aan het keukenzout in de pathogenese van de stijging van de arteriële bloeddruk. De redenen, waarom aan een dergelijke functie van het keukenzout is gedacht, zijn in twee groepen in te delen:

1. Een streng volgehouden zoutloos dieet doet de verhoogde arteriële bloeddruk in een groot gedeelte van de gevallen dalen.

2. Indien de bijniereen een rol spelen bij ontstaan en handhaving van de bloeddrukstijging, dan vindt dit mogelijk o.a. plaats via veranderingen in de keukenzoutstofwisseling.

Deze twee groepen zullen aan een nadere beschouwing worden onderworpen.

INVLOED VAN HET ZOUTLOZE DIEET BIJ DE ARTERIËLE HYPERTENSIE

In 1904 beschreven Ambard en Beaujard ¹⁴⁶ voor het eerst uitvoerig de invloed van een zoutloos dieet op de arteriële hypertensie. Zij zagen een duidelijke daling van de bloeddruk bij de meerderheid van hun patiënten met hypertensie. Het gehalte aan keukenzout van het dieet moest zeer laag zijn, wilde men enig resultaat verwachten, terwijl de belangrijkste rol aan het chloor-ion werd toegedacht. De verklaring werd gezocht in een „*rétenction chlorurée sèche*”, d.w.z. een retentie van chloor zonder water, in tegenstelling tot de „*rétenction hydrochlorurée*”, zoals deze b.v. bij de parenchymateuze nephritis en de *insufficiencia cordis* werd aangetroffen. Het gereteneerde chloor werd volgens deze auteurs aan de celeiwitten gebonden en zou aldus op de bloeddruk een invloed hebben. De wijze waarop dat zou geschieden is niet duidelijk, terwijl hun argumenten allerm minst overtuigend zijn. Merkwaardig is het, dat deze „*rétenction chlorurée sèche*” in de Franse literatuur nog tot in de jaren 1930—1940 wordt aangetroffen, ofschoon Ambard zelf in 1931 reeds een groot gedeelte van zijn eerste publicaties terugnam.

Na deze eerste mededeling verschijnt een stroom van publicaties over dit onderwerp, waarbij de namen van Ambard, Allen en Sherrill, Volhard en Martini genoemd moeten worden. In 1945 vat Viersma ¹⁴⁶ in zijn proefschrift de literatuur tot op dat ogenblik samen in een uitstekend kritisch overzicht. De meerderheid van de auteurs, evenals Viersma zelf, kan een dergelijke gunstige invloed van een streng zoutloos dieet op de arteriële hypertensie bevestigen. Het is opvallend dat aanvankelijk alleen aan het chloor-ion enige betekenis werd toegeschreven, terwijl naderhand, met de komst van eenvoudige bepalingsmethoden voor natrium, het chloor vrijwel niet meer genoemd wordt. Het is zeker, dat verbindingen van chloor met andere kationen dan natrium (NH_4Cl ²⁸, KCl ⁵⁰) het effect van een keukenzoutloos dieet niet opheffen. Merkwaardigerwijs is dit voor verbindingen van natrium met andere anionen dan chloor niet overtuigend aangetoond, ofschoon

men wel de indruk krijgt dat b.v. NaHCO_3 ⁹⁴ het effect van een keukenzoutloos dieet niet ongedaan maakt. De combinatie van een Na-ion met een Cl-ion doet in dit opzicht direct denken aan de invloed van een keukenzoutbeperking op de bloeddruk via de extracellulaire vloeistoffen, waarin immers deze beide ionen de belangrijkste kationen resp. anionen vormen.

Omstreeks 1944 verschijnen de eerste publicaties van Kempner⁶⁷ over het z.g. rijst- en suikerdieet, dat naar hem genoemd wordt. Dit dieet bevat uitzonderlijk weinig keukenzout, en is bovendien eiwitarm en praktisch cholesterineloos. Uit latere publicaties^{16, 17, 21, 30} is gebleken, dat waarschijnlijk slechts de extreme keukenzoutarmoede van dit dieet essentieel is voor een therapeutisch effect op hypertensie, terwijl de andere eigenschappen een nadeel kunnen vormen.

De stroom van publicaties over het effect van het zoutloze dieet en het z.g. Kempnerdieet op de arteriële hypertensie is na 1945 onverminderd doorgegaan. Een recent overzicht hiervan vindt men bij Pines e.a.¹¹² en Watkin e.a.¹⁵². De belangrijkste feiten zijn:

1. Een z.g. zoutloos dieet doet bij de meerderheid van deze patiënten (60 %) de arteriële bloeddruk dalen. Ook bij de experimentele hypertensie is een dergelijk effect merkbaar⁵⁰.

2. Het dieet moet extreem zoutarm zijn wil het enig succes hebben, d.w.z. het mag hoogstens 1 gr. NaCl per 24 uur bevatten.

3. De kritische hoeveelheid NaCl is niet bij alle patiënten gelijk. Soms kan alleen het Kempnerdieet (150 mgr. Na) deze kritische drempel bereiken.

4. Mogelijk samenhangend met het sub 3 genoemde is het feit, dat niet alle patiënten een even grote bloeddrukdaling vertonen. Een deel van de patiënten vertoont deze zelfs helemaal niet.

5. Dit extreem zoutarme dieet heeft geen enkele nadelige invloed op de gezondheid, ook indien het langdurig voortgezet wordt.

6. Slechts weinig patiënten zijn in staat dit weinig smakelijke dieet lang vol te houden.

7. Wil men een therapeutisch resultaat beoordelen, dan zal een langdurige controleperiode moeten voorafgaan aan de periode van zoutbeperking.

8. Bij een gestoorde nierfunctie dient men voorzichtig te zijn met een zoutloos dieet, aangezien hierbij gevaar voor een overmatig zoutverlies bestaat¹²³.

Later zal worden ingegaan op de verschillende verklaringen welke voor het therapeutisch resultaat van een keukenzoutbeperking worden gegeven. Bovendien zal dan nader worden beschreven, welke veranderingen in het menselijk lichaam hierbij optreden.

Reeds lang heeft men gemeend dat de bijnierschors een rol speelt bij het ontstaan en de handhaving van de essentiële hypertensie. Aan het keukenzout werd hierbij een grote, zo niet essentiële, rol toebedacht. Achtereenvolgens zullen worden nagegaan:

- A. De argumenten, die pleiten voor een dergelijke rol van de bijnierschors.
- B. De argumenten, die een rol van het keukenzout hierbij waarschijnlijk maken.
- C. Enige beschouwingen naar aanleiding van het verband tussen bijnierschors en bloeddruk.

A. *De functie van de bijnierschors bij het ontstaan en de handhaving van de essentiële hypertensie*

De argumenten voor een mogelijke rol van de bijnierschors bij het ontstaan van hypertensie berusten voornamelijk op „circumstantial evidence” ^{95, 109, 110}.

a. *Clinische waarnemingen*

Bijnierinsufficiëntie gaat gepaard met een lage bloeddruk. Substitutie-therapie met bijnierschorshormonen doet de arteriële bloeddruk stijgen. Merkwaardig is hierbij, dat de kans op een te sterke bloeddrukstijging bij deze patiënten groter is dan bij gewone individuen.

Wel dient hierbij te worden opgemerkt, dat in sommige gevallen van deze ziekte de hypotensie kan ontbreken. Zelfs zou een enkele maal een hypertensie zijn voorgekomen. Het is echter zeer goed mogelijk dat in deze gevallen de uitval van de bijnierschorsfunctie niet compleet was. Bovendien werd meestal substitutietherapie gegeven ^{15, 18}. In het door Loeb ⁸³ beschreven geval werd weliswaar geen substitutietherapie gegeven, doch de patiënt kreeg ruimschoots keukenzout. Er zijn verschillende ziektegeschiedenissen bekend van hypertensiëlders, waarbij de hypertensie tengevolge van een bijnierinsufficiëntie plaats maakte voor een hypotensie. Substitutietherapie deed de bloeddruk onmiddellijk weer tot de oorspronkelijke hoogte stijgen.

Bij een hyperfunctie van de bijnierschors in de zin van een adreno-genitalisme komt een verhoogde arteriële bloeddruk in een klein gedeelte van de gevallen voor. Merkwaardigerwijs doet behandeling met cortison in deze gevallen de bloeddruk dalen ¹⁵⁴.

Bij een hyperadrenocorticisme in de zin van een Morbus Cushing komt als regel ¹¹³ een verhoogde bloeddruk voor, die klinisch als iedere andere essentiële hypertensie verloopt. Shorr ¹²⁸ vindt met zijn methodiek hetzelfde functionele patroon bij de Morbus Cushing als bij de

essentiële hypertensie. Afgezien van de vrij wankel basis waarop de theorie van Shorr berust, behoeft dit argument nog geen gelijke oorzaak bij deze twee beelden te veronderstellen, evenmin als een klinische gelijkenis dit mag doen. Men heeft tot nu toe vrijwel geen argumenten kunnen vinden om bij de essentiële hypertensie een abnormale functie van de bijnierschors, gelijkend op die van de Morbus Cushing, aan te nemen. Hierop zal later nog worden ingegaan.

b. Experimentele gegevens

1. *Dubbelzijdige adrenalectomie*: Goldblatt ⁴⁷ toonde in 1938 aan, dat een dubbelzijdige adrenalectomie het ontstaan van een experimentele hypertensie bij honden voorkwam en een reeds bestaande hypertensie deed verdwijnen. In tal van modificaties werd dit herhaald en bevestigd. Alleen Rogoff ¹¹⁸ zag bij dubbelzijdige adrenalectomie bij honden na een aanvankelijke tensiedaling de bloeddruk weer tot het oorspronkelijke niveau terugkeren. Het is niet duidelijk, waarop dit afwijkende resultaat berust. Perera ^{109, 110} vat de hele literatuur op dit punt samen door te zeggen, dat elke experimentele hypertensie, onafhankelijk van de oorzaak, door een dubbelzijdige adrenalectomie teniet kan worden gedaan. Enkele belangrijke experimenten mogen in dit verband worden genoemd: Ledingham ⁷⁹ verwijderde bij een lid van een stel parabiotische ratten beide nieren, en verwekte hierdoor hypertensie. Dubbelzijdige adrenalectomie bij deze rat deed de bloeddruk weer tot normaal terugkeren. Substitutie therapie was met zijn methode niet nodig. Het geven van DOCA of cortison deed het effect van de adrenalectomie weer verloren gaan. Het effect van een, bij mensen noodzakelijke, substitutietherapie zou kunnen verklaren, waarom het succes van een dergelijke dubbelzijdige bijnierexstirpatie bij menselijke hypertensiëlers zo bedroevend klein is ^{78, 139}.

De proeven van Wilson ¹⁵⁵ vormen een steun voor de theorie, dat er bij een renale experimentele hypertensie reeds een extrarenale factor werkzaam is. Verwijdering van een nier en afklemming van de arteria renalis van de andere nier bij een rat leidde tot hypertensie. Verwijderde hij nu ook de overgebleven nier, dan bleef deze hypertensie onveranderd bestaan. Dit is in tegenstelling met de proeven van Grollman, die na dubbelzijdige nephrectomie de arteriële bloeddruk eerst na een zekere latentieperiode zag stijgen. Het ontbreken van een dergelijk biphasisch verloop van de bloeddruk in de proeven van Wilson pleit voor een reeds aanwezige extrarenale factor bij het ontstaan van deze renale hypertensie. Deze factor werd door Wilson in de bijnieren gezocht. Dubbelzijdige adrenalectomie na de bovenbeschreven ingrepen deed de hypertensie verdwijnen. DOCA, cortison of een 1 % NaCl oplossing deden het effect van de adrenalectomie weer teniet.

2. *Het geven van bijnierschorshormonen:* Boven werd reeds vermeld, dat substitutietherapie met DOCA en cortison het effect van een dubbelzijdige bijnierextirpatie verloren doet gaan. Volgens Perera ¹⁰⁸ zijn lijders aan essentiële hypertensie, wat betreft de reactie op de bloeddruk, gevoeliger voor DOCA dan personen met een normale bloeddruk.

Het geven van DOCA aan proefdieren leidt in het algemeen tot een bloeddrukstijging. De aanwezigheid van NaCl in de voeding is hierbij essentieel, zoals later zal blijken. Een permanente hypertensie ziet men slechts ontstaan, indien er nierlaesies zijn opgetreden. Daarnaast acht Braun-Menendez ¹⁰ een toename van het extracellulaire volume een belangrijke factor in de pathogenese van elke experimentele hypertensie.

Knowlton ^{70, 72} wijst in een uitvoerig onderzoek op het verschil in invloed van cortison en DOCA op de bloeddruk van ratten. Bijnierloze ratten reageren op DOCA alleen met hypertensie indien tevens keukenzout wordt gegeven, terwijl bijnierloze ratten op cortison, onafhankelijk van het zoutgehalte van het voedsel, steeds met een bloeddrukstijging reageren. Uit haar onderzoek blijkt tevens dat DOCA bij deze ratten steeds histologische veranderingen in de nieren en electrolytenverschuivingen in het serum veroorzaakte, terwijl cortison dit niet of nauwelijks deed.

B. Betekenis van het keukenzout bij een eventuele rol van de bijnierschors bij het ontstaan van essentiële hypertensie

a. Clinische waarnemingen

In het klassieke beeld van de Morbus Addison gingen hypotensie en veranderingen in de bloedchemie hand in hand. Naarmate men het beeld van de bijnierinsufficiëntie beter leert kennen, weet men dat deze veranderingen in de electrolytenconcentraties van het bloed slechts in de minderheid van de gevallen voorkomen, terwijl de hypotensie veel frequenter is. Men mag echter uit bloedconcentraties geen conclusies trekken over absolute hoeveelheden electrolyten, en zeker niet over de verdeling van water en electrolyten over de verschillende lichaamsruimten. Exacte gegevens hieromtrent zijn slechts incidenteel in de literatuur aanwezig, en meestal niet compleet ^{2, 12, 56, 71, 83, 156}.

Het is reeds lang bekend, dat bij sommige gevallen van Morbus Cushing verschijnselen van een metabolische alkalose gepaard met hypokaliaemie en hypochloraeemie voorkomen ¹¹³. Dit zou gepaard gaan met een intracellulaire kaliumdepletie, terwijl het natriumgehalte van de cellen zou zijn toegenomen ⁶⁸. Deze metabolische alkalose komt echter zelden voor. Het is niet zeker of dezelfde intracellulaire electrolytenverschuivingen kunnen bestaan zonder bovengenoemde manifeste verschijnselen van een metabolische alkalose.

b. Experimentele gegevens

1. *Adrenalectomie*: In 1951 toonde Floyer³⁹ aan, dat dubbelzijdige adrenalectomie het bloeddrukverhogend effect van een eenzijdige constrictie van de arteria renalis teniet deed. Het geven van een 0,25 % NaCl-oplossing bracht hierin geen verandering. Indien echter een 1 % NaCl-oplossing werd gegeven, zag hij de bloeddruk onmiddellijk weer tot de oorspronkelijke hoogte stijgen. Keukenzout deed dus het effect van een adrenalectomie op de bloeddruk verloren gaan. Wilson¹⁵⁵ kon deze experimenten bevestigen, evenals Brandt e.a.⁸.

2. *Het geven van hypertonische NaCl oplossingen*: Lenel⁸¹ kon bij kuikens een hypertensie doen ontstaan met hypertonische NaCl oplossingen. Sapirstein¹¹⁹ herhaalde deze experimenten bij ratten, en kon ze bevestigen. Daarnaast vindt men dergelijke proeven met een negatief resultaat.

3. *Het geven van DOCA zonder NaCl*: Braun-Menendez⁹ stipuleert in 1951, dat het bloeddrukverhogend effect van DOCA bij proefdieren uitblijft, indien geen NaCl wordt gegeven. Dit kon door tal van onderzoekers worden bevestigd. De vraag rijst of NaCl of DOCA bij deze bloeddrukverhogende werking essentieel zijn. De waarneming van Perera¹⁰⁵ pleit ervoor om de belangrijkste plaats aan het DOCA te geven: bij een patiënt met hypertensie deed het ontstaan van een bijnierinsufficiëntie de bloeddruk tot subnormale waarden dalen. Het geven van NaCl had hierop geen invloed. Eerst het geven van DOCA (naast de NaCl) deed de bloeddruk weer tot de oorspronkelijke hoogte stijgen.

Merkwaardig zijn de waarnemingen van Braun-Menendez⁹ en van Tosteson e.a.¹⁴³, dat ratten met een DOCA-hypertensie bij vrije keuze van drinkwater de voorkeur geven aan een NaCl-oplossing boven leidingwater, terwijl ratten met een renale hypertensie juist de NaCl-oplossing laten staan.

C. Enige beschouwingen naar aanleiding van het verband tussen bijnierschors en arteriële bloeddruk

In het bovenstaande hebben wij slechts willen aangeven, hoe vele onderzoekers er toe zijn gekomen om een rol van de bijnierschors bij het ontstaan van hypertensie te aanvaarden. De gecompliceerdheid van deze gegevens geven aanleiding tot het maken van enkele opmerkingen van algemene aard.

De arteriële bloeddruk is afhankelijk van de elastische weerstand, het minutenvolume van het hart en de totale perifere weerstand¹⁴⁶. Het is bij de beoordeling van de genoemde experimenten uitermate moeilijk om na te gaan, welke van deze factoren door de verrichte ingrepen werden veranderd. Hier moet nog aan worden toegevoegd,

dat bij de proefopstelling bij de dierexperimenten vele variabelen werden ingevoerd, zoals b.v. een al of niet eenzijdige nephrectomie. Wij willen hier niet verder op ingaan, doch slechts vermelden dat gelijktijdige veranderingen van de bijnierschorsactiviteit en de hoogte van de arteriële bloeddruk nog niet op een causaal verband tussen beiden behoeven te wijzen¹⁹. Ter vereenvoudiging zal bij de bespreking van dit probleem slechts worden gesproken over de relatie tussen de bijnierschorssteroiden en de tonus van de arteriolen, d.w.z. de perifere weerstand. Er blijken hierbij, in het algemeen gesproken, twee mogelijkheden te bestaan:

1. Causale rol van de bijnierschorssteroiden.
2. „Permissive action” van de bijnierschorssteroiden.

Causale rol

De bijnierschorssteroiden zouden, al of niet via een keten van reacties, de arteriolentonus kunnen bepalen. Een verhoogde arteriolentonus, d.w.z. een verhoogde perifere weerstand, zou langs drie verschillende wegen kunnen ontstaan:

- a. Indien de productie van de steroiden groot is.
- b. Indien het lot van deze steroiden of andere tussenproducten veranderd zou zijn.
- c. Indien de gevoeligheid van de arteriolen voor de betreffende steroiden of tussenproducten vergroot zou zijn.

Langs ieder van deze drie wegen zou dus een verhoogde perifere weerstand kunnen ontstaan. Daarnaast zal men bij een vergrote productie van steroiden (a) een grote kans hebben op neveneffecten van deze steroiden. Bij een veranderd metabolisme (b) is dit mogelijk, terwijl dit bij een vergrote perifere gevoeligheid (c) onwaarschijnlijk is.

Noch het klinische beeld, noch de haematologische gegevens, noch de gebruikelijke functieproeven geven steun aan de opvatting, dat er bij essentiële hypertensie een soortgelijke hyperactiviteit van de bijnierschors bestaat als bij de Morbus Cushing of het adrenogenitale syndroom. De genoemde laboratoriumgegevens berusten echter waarschijnlijk alleen maar op een overmatige productie van de zg. glyco-corticoïde en androgene fracties, en geven geen uitsluitsel over een overmatige productie van DOCA-achtige substanties. Volgens Conn²⁰ bevat het zweet van patiënten met Morbus Cushing weinig Na-ionen. Schroeder¹²⁴ heeft gemeend, dat bij een bepaalde groep vrouwen met essentiële hypertensie, die hij hormonale hypertensie noemt, soortgelijke lage Na-concentraties in het zweet worden gevonden.

Enige argumenten pleiten sterk tegen een geïsoleerde overproductie van DOCA-achtige steroiden als oorzaak van essentiële hypertensie:

1e. Het is buitengewoon moeilijk om bij normale personen met DOCA een hypertensie te doen ontstaan ⁴¹. Ook om bij proefdieren met DOCA hypertensie te verwekken moeten kunstgrepen worden toegepast, als eenzijdige nephrectomie e.d.

2e. Waarschijnlijk bestaat er geen correlatie tussen de grootte van de dosis DOCA en de invloed op de bloeddruk ¹¹⁰.

3e. De ontdekking en isolatie van het Na-retinerend steroïd aldosteron ^{129, 130, 131} werpt een ander licht op alle met DOCA verrichte experimenten. Het lijkt waarschijnlijk, dat dit steroïd verantwoordelijk is voor de regeling van de electrolyten-huishouding en als zodanig dezelfde activiteit als het synthetische DOCA ontplooit. In de enkele tot nu toe beschreven klinische toepassingen van het aldosteron is niets van een pressoractiviteit gebleken ^{64, 89, 115, 134, 151}. Bij ratten gaven doseringen DOCA en aldosteron, die gelijkwaardig waren wat betreft het Na-retinerend effect, wel bloeddrukstijging bij de ratten die met DOCA, en geen bloeddrukstijging bij de ratten die met aldosteron werden behandeld ⁵².

Er zijn dus tot op heden onvoldoende argumenten om een mechanisme als onder a) genoemd werd bij het ontstaan van essentiële hypertensie te aanvaarden. De onder b) en onder c) genoemde mogelijkheden, d.w.z. een veranderd metabolisme van één of meer steroïden uit de bijnierschors, of een vermeerderde gevoeligheid van de arteriolen blijven als hypothetische mogelijkheden bestaan.

„Permissive action”

Het is zeer goed mogelijk, dat een adaequate hoeveelheid van een of meer bijnierschorssteroïden slechts de voorwaarde vormt voor het ontstaan van een bepaalde tonus van de arteriolen, en dat een ander mechanisme een verhoging van deze tonus veroorzaakt. Met andere woorden: kan een „permissive” of „supportive action” van de bijnierschorssteroïden worden aangenomen? Dit is een buitengewoon belangrijke vraag, aangezien de beoordeling van een dubbelzijdige bijnierexstirpatie als behandeling van de essentiële hypertensie hiermede nauw samenhangt ⁸⁶. Het is moeilijk om op deze vraag een antwoord te geven, vooral waar Ingle ⁶² bij het bespreken van deze permissive action er met nadruk op wijst, dat hier geen alles of niets wet van toepassing is. Enig inzicht zal men hierin eerst krijgen, indien bij patiënten met essentiële hypertensie na dubbelzijdige adrenalectomie nauwkeurige studies worden verricht over het verband tussen de grootte van de substitutie dosis en de hoogte van de bloeddruk. Conn ⁸⁶ zag bij een patiënt met essentiële hypertensie, waarbij een bijnierinsufficiëntie zich ontwikkelde, de bloeddrukverhoging verdwijnen. Door de dosering van cortison te wijzigen, kon hij de bloeddruk naar wens veranderen.

SAMENVATTING

Een streng zoutloos dieet doet in een groot aantal van de gevallen de bloeddruk bij lijders aan essentiële hypertensie dalen. Er zijn enkele redenen om aan te nemen, dat een eventuele causale rol van de bijnierschors bij het ontstaan van de arteriële hypertensie gebonden is aan verschuivingen in de water- en keukenzoutverdeling in het lichaam. Het is waarschijnlijk, dat de bijnierschors een rol speelt bij het handhaven van een bepaalde perifere weerstand in het arteriële gedeelte van de bloedsomloop. Het is echter zeer goed mogelijk, dat een voldoende weefselconcentratie van een bepaalde fractie uit de bijnierschors slechts een *voorwaarde* vormt voor het ontstaan van hypertensie, terwijl een ander mechanisme een dergelijke bloeddrukstijging veroorzaakt.

HOOFDSTUK 2

GEGEVENS OMTRENT DE KEUKENZOUTSTOFWISSELING BIJ DE ESSENTIËLE HYPERTENSIE

INLEIDING

Uit het vorige hoofdstuk is gebleken dat er verschillende feiten bestaan, die een rol van het keukenzout bij de pathogenese van de essentiële hypertensie aannemelijk maken. Een onderzoek naar de keukenzouthuishouding bij de essentiële hypertensie zou eigenlijk de volgende punten moeten omvatten:

1. Een volledig onderzoek naar de grootte van de verschillende lichaamsruimten en naar de verdeling van de belangrijkste electrolyten.
2. Een vergelijking van de reactie van personen met essentiële hypertensie met die van personen met een normale bloeddruk op zoutbeperking en zoutbelasting.
3. Een onderzoek naar de invloed van natriumzouten zonder chloor op de bloeddruk van lijders aan essentiële hypertensie.

Deze punten zullen achtereenvolgens aan een bespreking worden onderworpen.

GEGEVENS OVER DE GROOTTE VAN DE VERSCHILLENDE LICHAAMSRUIMTEN EN DE VERDELING VAN DE BELANGRIJKSTE ELECTROLYTEN

a. *Plasma- en bloedvolume*: Bij personen met essentiële hypertensie zonder renale of cardiale complicaties werden over het algemeen met Evans-blue normale plasma- en bloedvolumina gevonden ^{146, 100, 138}.

b. *Extracellulaire ruimte*: De gegevens over de extracellulaire ruimte bij personen met essentiële hypertensie zijn niet eensluidend. Watkin ¹⁵² e.a. en Murphy ¹⁰⁰ vonden met behulp van de natriumthiocyanaat-methode normale waarden voor de grootte van de extracellulaire ruimte.

Daarentegen vond Grollman ^{51, 138} met behulp van mannitol en radioactief sulfaat een significante toename van deze ruimte bij lijders aan essentiële hypertensie. Zoals uit het volgende hoofdstuk zal blijken, geven zowel de definitie als de bepalingen van de extracellulaire ruimte aanleiding tot grote moeilijkheden. De inulineruimte werd bij hypertensielijders nooit bepaald.

c. *De totale hoeveelheid lichaamswater*: Watkin e.a.¹⁵² vonden met behulp van antipyrine bij lijders aan essentiële hypertensie waarden voor de totale hoeveelheid lichaamswater, die binnen normale grenzen liggen. Grollman¹³⁸ vond met dezelfde methode een geringe, niet significante, toename van de totale hoeveelheid water in het lichaam van patiënten met essentiële hypertensie.

d. *Natrium- en chloorconcentratie in het bloed*: Ofschoon sommige onderzoekers^{57, 127} gemeend hebben, dat de concentraties van natrium en chloor in het bloed bij lijders aan hypertensie hoger waren dan bij personen met een normale bloeddruk, kan het merendeel van de onderzoekers dergelijke veranderingen niet aantonen¹⁴⁶. Viersma¹⁴⁶ vond alleen bij patiënten met een maligne hypertensie een hypochloraemie, die hij pathognomonisch acht voor dit ziektebeeld. Deze daling van de chloorconcentratie, die hij ook in de erythrocyten van deze patiënten kon aantonen, treedt reeds op bij minimale beschadigingen van de nierfunctie.

e. *Totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium in het lichaam*: Met behulp van radioactief natrium kan de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium in het lichaam bepaald worden. Dit werd door Dole e.a.²⁹ bij vijf lijders aan essentiële hypertensie nagegaan, waarbij normale waarden werden gevonden. Zij sluiten echter afwijkingen van deze normale waarden in grotere series niet uit. Moore e.a.⁹⁹ vonden bij enkele patiënten met maligne hypertensie normale waarden voor de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium. Over de totale hoeveelheid chloride in het lichaam zijn geen gegevens bekend.

f. *Weefselanalyses*: Biochemische weefselanalyses bij lijders aan essentiële hypertensie zijn, voorzover ons bekend is, slechts door Tobian¹⁴⁰ verricht. Bij postmortale analyses van de arteria renalis en de musculus iliopsoas bleken het natrium- en watergehalte van deze weefsels groter te zijn dan bij personen met een normale bloeddruk. In rechter hartoor, hersenweefsel en blaas kon hij geen significante verschillen tussen lijders aan hypertensie en personen met een normale bloeddruk vinden. Een conclusie over de localisatie van deze toename van natrium en water kon hij niet geven. Hij meende, dat de vergrote perifere weerstand in de arteriolen verklaard zou kunnen worden door een dergelijke toename van water in de wand, waardoor het lumen kleiner zou worden.

Er zijn veel meer gegevens bekend over de biochemische samenstelling van verschillende weefsels bij experimentele hypertensie bij proefdieren. Ofschoon, zoals reeds eerder werd vermeld, vooralsnog onvoldoende argumenten bestaan om een gelijkheid van deze experi-

mentele hypertensie met de menselijke hypertensie te veronderstellen, zullen enkele van deze gegevens vermeld worden.

Eichelberger ³⁴ zag een maand na het verwekken van een Goldblatt hypertensie bij honden een toename van natrium- en chloorhoeveelheden, een afname van de hoeveelheid kalium en een verschuiving van water uit de intracellulaire naar de extracellulaire ruimte. Larimore en Grollman ⁷⁴ konden dit bij ratten met een experimentele renale hypertensie bevestigen voor spierweefsel. In andere weefsels vonden zij wel een toename van het natriumgehalte en een afname van het kaliumgehalte, doch geen constante veranderingen in het chloorgehalte. Men zou uit deze gegevens kunnen concluderen, dat de extracellulaire ruimte in spierweefsel bij deze vormen van hypertensie is toegenomen. Dit zou in overeenstemming zijn met de hypothese van Braun-Menendez ¹⁰, die meent dat bij elke experimentele hypertensie een toename van de extracellulaire ruimte bestaat. Ledingham ⁸⁰ kan zich hier niet mee verenigen. In een voortreffelijk onderzoek toont hij bij ratten met experimentele hypertensie aan, dat slechts in de aanvang een dergelijke expansie van de extracellulaire ruimte optreedt, die hij wil toeschrijven aan circulatoire veranderingen in de nieren door de verrichte ingreep. Naarmate de hypertensie langer bestaat verdwijnt de toename van de extracellulaire ruimte, die volgens hem dus slechts een passagère gebeuren is. Uit een uitvoerige discussie tussen Braun-Menendez, Ledingham en Grollman ⁸⁰ krijgt men de indruk, dat de verschillende resultaten te verklaren zijn door een verschillende proefopstelling, speciaal wat betreft de water- en zoutopname van de proefdieren. Tenslotte vermeldt Tobian later ^{141, 142} de resultaten van een onderzoek naar het water-, chloor- en natriumgehalte van de aorta van ratten, waarbij hij op verschillende wijzen een hypertensie verwekt heeft. Ook hier vindt hij een toename van het natriumgehalte, doch daarnaast ook een toename van het kaliumgehalte in deze aorta's. Chloorgehalte en extracellulaire ruimte zijn volgens hem weinig toegenomen, zodat de stijging van het natrium- en kaliumgehalte intracellulair moet hebben plaatsgevonden. De verschillende theorieën, die hij hieraan vastknoopt, zullen later nog besproken worden.

EEN VERGELIJKING VAN DE REACTIE VAN PERSONEN MET ESSENTIËLE HYPERTENSIE MET DIE VAN PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK OP ZOUTBEPERKING EN ZOUTBELASTING

a. *Zoutbeperking*

Het bloeddrukverlagend effect van een streng zoutloos dieet bij een groot aantal lijders aan essentiële hypertensie doet denken aan een verandering van de water- en zouthuishouding in het lichaam. Het zal mogelijk verhelderend werken om na te gaan welke deze ver-

anderingen zijn, terwijl daarna besproken zal worden in hoeverre deze veranderingen verschillend zijn bij lijders aan essentiële hypertensie en bij personen met een normale bloeddruk. Er bestaan verschillende publicaties over de metabolische veranderingen, die bij essentiële hypertensie onder invloed van een streng zoutloos dieet plaats vinden. Het meest uitvoerige onderzoek hierover wordt in het werk van Watkin e.a.¹⁵² gevonden. De beoordeling van hun resultaten wordt echter bemoeilijkt door het feit, dat verschillende van hun hypertensie-lijders tevens een insufficiëntia cordis hadden. De belangrijkste veranderingen waren:

1. Een daling van de arteriële bloeddruk in ongeveer 60 % van de gevallen. Voor zover het nagegaan werd, ging deze bloeddrukdaling gepaard met een afname van de perifere weerstand en niet met een verandering in het minutenvolume van het hart.

2. De serumconcentraties van de verschillende electrolyten vertoonden weinig significante veranderingen. De geringe stijging van de alkalireserve is waarschijnlijk toe te schrijven aan het gebruikte rijst- en suikerdieet volgens Kempner, waarin grote hoeveelheden vruchtensappen verwerkt zijn¹¹¹.

3. Plasmavolume (Evans blue), extracellulaire ruimte (natriumthiocynaat) en totale hoeveelheid lichaamswater (antipyrine) namen alle in omvang af. De veranderingen zijn moeilijk te beoordelen door de veelvuldig gelijktijdig bestaande insufficiëntia cordis. In elk geval werden deze veranderingen teniet gedaan door toevoeging van keukenzout aan het dieet. Er bestond geen correlatie tussen veranderingen van de lichaamsruimten en de daling van de bloeddruk.

4. De nierfunctie veranderde in die zin, dat er een geringe daling van de glomerulus filtratie optrad¹⁵³.

Viersma¹⁴⁶ zag bij de door hem beschreven lijders aan hypertensie de volgende veranderingen:

1. Een daling van de arteriële bloeddruk.

2. In het bloedserum bleef de som van chloor- en bicarbonaatconcentratie gelijk, behalve bij patiënten met een maligne hypertensie waarbij een sterk verlies aan chloor in de urine optrad, gepaard gaande met een verdere daling van de chloorconcentratie in het serum. De chloorconcentratie in de erythrocyten gedroeg zich op dezelfde wijze.

3. Het plasmavolume nam gemiddeld 8 % af.

4. De aanpassing van de nieren aan de verminderde opname van keukenzout uitte zich in een snelle vermindering van de uitgescheiden hoeveelheid natriumchloride in de urine.

Murphy¹⁰⁰ onderzocht de invloed van een rijstdieet op het plasmavolume (Evans blue) en de extracellulaire ruimte (natriumthiocynaat) bij 17 personen met essentiële hypertensie zonder renale of cardiale complicaties. Bij 13 van deze patiënten vond hij een duidelijke afname van deze beide volumina. De natriumconcentratie in het bloedserum

bleef constant. Er was geen correlatie tussen de afname van deze volumina en de klinische resultaten.

Dole, Dahl e.a.^{23, 29} onderzochten de invloed van een zoutloos dieet op de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium, gemeten met radioactief natrium, bij 6 patiënten met essentiële hypertensie. Terwijl de bloeddruk in alle gevallen daalde, nam de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium tijdens de zoutloze periode met 14—20 % af. Toevoeging van keukenzout aan het voedsel deed deze daling teniet. De serumconcentratie van natrium bleef in alle gevallen gelijk, met uitzondering van één geval, waarbij tengevolge van een slechte nierfunctie een hyponatraemie optrad. Er bestond geen correlatie tussen de vermindering van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium en de grootte van de bloeddrukdaling. De uitscheiding van natrium en chloride in de urine volgde de veranderingen in het keukenzoutgehalte van het dieet met enige vertraging. De verhouding natrium-chloor in de urine was vergelijkbaar met de verhouding van deze ionen in de extracellulaire vloeistof. Gezien de onveranderde serumconcentraties van natrium en chloride en de verhouding van deze ionen in de urine lijkt het waarschijnlijk, dat de vermindering van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium het gevolg was van een verlies van extracellulaire vloeistof.

Een vergelijkend onderzoek naar de reacties van hypertensiëlijders en personen met normale bloeddruk is, voorzover ons bekend, slechts door Perera¹⁰⁶ verricht. Deze gaf aan een groep personen met essentiële hypertensie en een vergelijkbare groep met normale bloeddruk gedurende een controleperiode van 2 dagen hetzelfde dieet met dezelfde hoeveelheid keukenzout. Hierna onttrok hij dit keukenzout geheel aan het dieet, en onderzocht de reacties van beide groepen gedurende 24 uur na deze onttrekking. Er bestond een constant verschil tussen beide groepen:

1. Het lichaamsgewicht daalde bij de personen met een normale bloeddruk significant meer.
2. De diurese nam bij de normale personen sterker toe.
3. De normale personen hadden meer subjectieve klachten.
4. Voorzover het werd nagegaan bestond er geen overtuigend verschil in reactie tussen deze beide groepen met betrekking tot bloeddrukdaling, natrium- en chlooruitscheiding en serumelectrolyten.

b. *Zoutbelasting*

De meeste onderzoekers¹¹² vinden dat het toedienen van hoeveelheden keukenzout in de grootte-orde van 10—30 gr. per dag geen invloed heeft op de arteriële bloeddruk van lijders aan hypertensie. Alleen Perera¹⁰⁷ meent bij een dagelijkse toevoer van 15 gr. NaCl

per dag bij lijdens aan hypertensie een geringe, doch significante toename van de arteriële bloeddruk waar te nemen, indien deze steed onder dezelfde voorwaarden wordt gemeten. Een vergelijkend onderzoek ontbreekt. Viersma¹⁴⁶ heeft nagegaan, in hoeverre hypertensie-lidders na een periode van zoutbeperking op een toename van zout in het dieet anders reageerden dan normale personen, en vond hierbij geen verschillen.

EEN ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN NATRIUMZOUTEN ZONDER CHLOOR OP DE BLOEDDRUK VAN LIJDERS AAN ESSENTIËLE HYPERTENSIE

Zoals boven reeds werd vermeld, heffen chloorverbindingen zonder natrium het effect van een zoutloos dieet op de bloeddruk van hypertensielidders niet op. Het omgekeerde, namelijk de invloed van natriumzouten zonder chloor, is niet op betrouwbare wijze⁹⁴ nagegaan. Toch zou dit behalve practisch ook theoretisch van belang zijn. Indien de invloed van een zoutloos dieet op hypertensie uitsluitend werkzaam zou zijn via een vermindering van de extracellulaire vloeistof, dan zou men verwachten dat slechts de verbinding van natrium met chloor schadelijk zou zijn, zoals dit het geval is b.v. bij insufficiëntia cordis. Indien het Na-ion alleen een rol speelt, zullen natriumverbindingen zonder chloor even schadelijk zijn als keukenzout.

SAMENVATTING EN VRAAGSTELLING

Het aantal gegevens over de water- en zouthuishouding bij lijdens aan essentiële hypertensie is schaars. Deze gegevens wijzen niet op een bepaalde stoornis in deze huishouding. Alleen Grollman vindt met zijn methode een toename van de extracellulaire ruimte. Tobian meent biochemische veranderingen van de arteriën te vinden. Perera vindt een quantitatief andere reactie van hypertensielidders op een zoutloos dieet. Aanwijzingen voor een abnormale functie van de bijnierschors ontbreken tot nu toe.

Het leek wenselijk om de waarneming van Grollman nader te bestuderen. Hierbij werd gebruik gemaakt van het verdelingsvolume van inuline. Tevens werd met behulp van radioactief natrium getracht een indruk te krijgen van het natriumgehalte van het lichaam van lijdens aan hypertensie. Dit onderzoek werd als volgt opgezet:

Allereerst werd een studie gemaakt van de verschillende methoden om de lichaamsruimten te bepalen (Hoofdstuk 3). Bij een contrôle-groep, bestaande uit personen met een normale bloeddruk, zonder renale of cardiale complicaties en zonder andere oorzaken voor een abnormale water- en zoutstofwisseling, werden de inulineruimte (Hoofdstuk 4) en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium (Hoofdstuk 5)

bepaald. Daarna werden bij een daarmee vergelijkbare groep lijders aan essentiële hypertensie, die overigens aan dezelfde hierboven genoemde eisen voldeden, eveneens de inulineruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bepaald (Hoofdstuk 6). Tenslotte werd aan de hand van literatuurgegevens en eigen gegevens getracht tot een conclusie te komen (Hoofdstuk 7).

HOOFDSTUK 3

DE BEPALINGEN VAN DE VERSCHILLENDE LICHAAMSRUIMTEN

INLEIDING

Sedert Claude Bernard tegen het einde van de vorige eeuw wees op het belang van wat hij het „milieu interieur” noemde, heeft de belangstelling voor de water- en zouthuishouding in het menselijk lichaam een enorme vlucht genomen. Enig werkelijk inzicht in deze problemen heeft men eerst verkregen sedert het fundamentele werk van onderzoekers als Gamble, Peters en Darrow. De begrippen extra- en intracellulaire ruimten werden door hun werk een realiteit.

Het is begrijpelijk, dat men alom gezocht heeft naar methoden om de grootte van deze ruimten in vivo te bepalen. Hierbij is een omvangrijke literatuur verschenen, waarvan de belangrijkste gegevens vermeld zullen worden.

Deze methodes kunnen alle herleid worden tot het z.g. verdunningsprincipe ^{31, 82}. Indien een bekende hoeveelheid van een stof zich uniform verdeelt over een bepaald vloeistofvolume, kan men de grootte van dit volume berekenen, indien men tevens de concentratie van die stof in dat volume kent. Met andere woorden:

Verdelingsvolume van een bepaalde stof =

$$\frac{\text{Totale hoeveelheid van die stof in dat volume}}{\text{Concentratie van die stof}}$$

In de desbetreffende literatuur wordt voor dit verdelingsvolume de term „space” gebezigd. Wij willen naast het woord verdelingsvolume het woord „ruimte” handhaven, en zullen dus van inulineruimte e.d. spreken. Het is uiteraard mogelijk om voor iedere substantie na insputting in het menselijk lichaam een verdelingsvolume te bepalen. Deze verdelingsvolumina zijn echter in dit kader slechts van belang, indien deze zoveel mogelijk met bepaalde lichaamsruimten gelijk te stellen zijn. Strikt genomen moeten aan de voor dit doel gebruikte stoffen steeds de volgende eisen gesteld worden ⁸²:

1. Snelle en uniforme verdeling over de te meten lichaamsruimte.
2. Geen vorming of afbraak ervan in het lichaam.
3. Geen invloed op de waterverdeling.
4. Langzame eliminatie.
5. Nauwkeurige en gemakkelijke bepaling.
6. Geen toxiciteit.

De bepaling van iedere lichaamsruimte afzonderlijk brengt daarnaast zijn eigen specifieke eisen mede. Bij de bepaling van de extracellulaire ruimte zal de gebruikte stof de vaatwand volledig moeten passeren, terwijl absoluut geen doordringing door de overige celmembranen zal mogen plaats vinden. Bij de bepaling van de totale hoeveelheid lichaamswater zal juist volledige doordringing door de celmembraan vereist zijn. Het intracellulaire vloeistofvolume zal slechts berekend kunnen worden als het verschil tussen de totale hoeveelheid lichaamswater en het extracellulaire water. De bepaling van de concentratie van de gebruikte stof zal in het algemeen plaats vinden in het bloed. Uiteraard zullen hierbij steeds correcties moeten worden aangebracht voor het percentage plasma- of serumwater en bij electrolyten bovendien voor het Gibbs-Donnan evenwicht.

Bij een aantal methoden geschiedt de bepaling van een lichaamsruimte na een éénmalige injectie van een stof, welke wel door het lichaam geëlimineerd wordt (b.v. natriumthiosulfaat). Hiertegen zijn principiële bezwaren aan te voeren: de diffusie over de ruimte, die men wil meten, zal ten opzichte van de eliminatie (door metabolisering of excretie) buitengewoon snel moeten zijn, wil een extrapolatie van de verkregen bloedconcentraties enige waarde hebben¹¹⁶. Bovendien is tegen een extrapolatiemethode in dit verband op zichzelf reeds bezwaar aan te voeren.

BEPALING VAN DE EXTRACELLULAIRE RUIMTE

Definitie

Alvorens zich te verdiepen in de verschillende methoden die bij de bepaling van de extracellulaire ruimte toegepast worden, zal men zich moeten afvragen wat men onder extracellulair water verstaat. Dit blijkt niet zo eenvoudig te zijn:

1. Liquor cerebrosppinalis, maagsap, synoviaal vocht enz. liggen buiten de celgrenzen, doch dienen in navolging van Edelman e.a.³¹ eigenlijk „transcellulair water” te heten. De meeste stoffen, welke bij de bepaling van de extracellulaire ruimte gebruikt worden, dringen niet in dit „transcellulaire” water door, aangezien zij dan de celmembraan gepasseerd zouden moeten hebben. Dit zou in tegenspraak zijn met de bovengenoemde eisen.

2. Het bindweefselwater dient als extracellulair te worden bestempeld, aangezien de samenstelling vrijwel gelijk is aan die van een plasma-ultrafiltraat en aangezien veranderingen in de plasmasamenstelling gepaard gaan met soortgelijke veranderingen in bindweefselwater¹⁴⁸. Zoals later zal blijken, kan men hierbij een waterphase onderscheiden waarin diffusie snel, en een waterphase waarin diffusie langzaam plaats vindt. Manery e.a.⁹⁰ waren reeds in 1939 tot de conclusie gekomen, dat de extracellulaire ruimte dient te worden

beschouwd als een bindweefselphase verdund met een plasma-ultra-filtraat.

3. Over de verdeling van water in het skelet is vrijwel niets bekend. Men weet slechts, dat met deuteriumoxyde ook al het in het bot aanwezige water wordt bepaald ³².

Arbitrair wordt in het volgende onder extracellulair water verstaan dat gedeelte van het lichaamswater, dat buiten de celmembraan is gelegen, met uitzondering van het z.g. transcellulaire water en met inbegrip van al het bindweefselwater. Het zal verderop blijken, dat er geen stof bekend is waarvan het verdelingsvolume een dergelijke ruimte volledig weergeeft.

Verschillende methoden

Aan bovengenoemde desiderata dient dus, zoals gezegd, de eis te worden toegevoegd dat de stof, waarvan men het verdelingsvolume bepaalt, de celmembraan respecteert en dus een strict extracellulaire positie inneemt.

Natriumthiocyanaat ^{3, 77, 157}, natriumthiosulfaat ^{14, 116} en radioactief natrium ^{7, 92} dringen, zij het dan ook in geringe mate, in de cel door en dienen dus a priori voor het meten van absolute waarden van de extracellulaire ruimte te worden afgekeurd. Bij natriumthiosulfaat geldt bovendien het bovenvermelde bezwaar van een extrapolatie na een éénmalige injectie. Mannitol ¹²⁶ wordt in geringe mate in het lichaam gemetaboliseerd, en is reeds daarom af te keuren. Mannitol zuigt bovendien door zijn osmotische werking water uit de cellen aan ¹⁴⁹, zodat men hiermede een verkeerd beeld van de ware grootte van de extracellulaire ruimte verkrijgt. Ook saccharose wordt gebruikt om de extracellulaire ruimte te meten ^{26, 65, 77}. De saccharoseruimte is groter dan de inulineruimte en kleiner dan de Cl-ruimte. Uit het onderzoek van Ikkos ⁶¹ is gebleken, dat er grote variaties in de grootte van deze saccharoseruimte gevonden worden, al naar gelang de infuusperiode kort of lang is. Aan de hand van deze gegevens zal deze methode opnieuw beoordeeld moeten worden.

Walser e.a. ^{149, 150} hebben onlangs het gebruik van radioactief sulfaat aanbevolen. Ook hiermede is een geringe penetratie in de cel te verwachten ⁷. Het is nog te vroeg om een definitieve waardering van het gebruik van radioactief sulfaat voor dit doel te geven.

Twee stoffen verdienen een aparte bespreking ¹⁴⁴, waarbij de interrelatie tussen de daarmee gemeten verdelingsvolumina besproken zal worden. Het zijn het chloride en het inuline.

Het verdelingsvolume van chloride

Uitgaande van een strict extracellulaire positie van het Cl-ion kan de extracellulaire ruimte door het verdelingsvolume van chloor worden bepaald.

Volgens de methode van Laviets⁷⁶, later gemodificeerd door Darrow, kunnen veranderingen in het verdelingsvolume van chloor nagegaan worden met behulp van een Cl-balans. De absolute waarde van dit volume is slechts indirect te berekenen uit een vergelijking van Na- en Cl-balans. Kleine analytische fouten hebben echter reeds grote variaties in het berekende volume ten gevolge, zodat Laviets deze methode zelf afraadt. Aangezien natrium zeker voor een belangrijk percentage buiten de extracellulaire ruimte voorkomt, lijkt deze methode ook theoretisch niet juist gefundeerd.

Het gebruik van radioactief chloor stuit op de moeilijkheid, dat de isotopen die men van dit element kent, nl. Cl³⁸ en Cl³⁶, een halveringstijd hebben van resp. 37 minuten en 2 miljoen jaren. Gamble^{42, 43} vond met Cl³⁸ een verdelingsvolume, dat varieerde tussen 21,5 en 28,5 % van het lichaamsgewicht.

Gamble, Brodie e.a.^{11, 42, 43, 147} hebben aangetoond, dat het Br-ion ongeveer dezelfde verdeling in het menselijk lichaam heeft als het Cl-ion. Men zou dus met gewoon of radioactief bromide (Br⁸²; halveringstijd 35 uur) een verdelingsvolume kunnen vinden, dat het verdelingsvolume van chloride sterk benadert. Gamble⁴³ vond b.v. een ratio Br-ruimte/Cl-ruimte van 1,02 voor Br⁸². A priori lijkt een dergelijke verwisseling van essentieel verschillende ionen niet aantrekkelijk, temeer waar er toch zekere verschillen in de verdeling tussen deze beide ionen bestaan (b.v. in het centraal zenuwstelsel¹⁴⁷).

Het Cl-ion komt in bepaalde cellen voor,^{91, 159} namelijk erythrocyten, cellen van het maagslijmvlies, testis en mogelijk longweefsel. Bovendien dringt Cl zeker in een gedeelte van het transcellulaire water (liquor, maagsap). Het verdelingsvolume van Cl zal dus in elk geval groter zijn dan de werkelijke extracellulaire ruimte, al zullen de verschillen niet groot zijn.

Het verdelingsvolume van inuline

Nadat waarschijnlijk voor het eerst door Mc.Cance⁸⁷ in 1938 inuline gebruikt werd bij de meting van de extracellulaire ruimte, vond deze stof eerst door het werk van onderzoekers als Gaudino, Levitt en Schwartz^{44, 45, 46, 82, 120, 125} hierbij ruimere toepassing.

Inuline is een polysaccharide, dat de volgende voordelen biedt: Het is geen electrolyt, het is niet in lipoid oplosbaar, het heeft een groot moleculair gewicht (5100), het dringt niet door in de cel, het is fysiologisch inactief en vertoont geen osmotische activiteit, het is niet toxisch en betrekkelijk gemakkelijk te bepalen. In tweeërlei opzicht voldoet het niet aan de in de aanvang gestelde eisen: de diffusie over de extracellulaire ruimte is langzaam en de eliminatie, die vrijwel uitsluitend renaal plaats vindt, is zeer snel. Zoals bekend mag worden verondersteld, wordt het glomerulair uitgescheiden en niet door de

tubuli teruggeresorbeerd, zodat het bij de bepaling van de glomerulus filtratie gebruikt wordt. Teneinde volledige diffusie te verkrijgen zal dus een constante infusie van inuline noodzakelijk zijn.

Het verdelingsvolume van inuline, zoals dit na vijf tot zes uren equilibratie gevonden wordt, bedraagt 14—18 % ¹²⁵ van het lichaamsgewicht en is dus veel kleiner dan het verdelingsvolume van de meeste andere bovengenoemde substanties. Volgens sommige auteurs ¹²⁶ neemt het verdelingsvolume van mannitol een dergelijk percentage van het lichaamsgewicht in, mits men een correctie voor de metabolisatie van deze substantie aanbrengt.

Men kan zich echter terecht afvragen wanneer, en in hoeverre volledige diffusie in de extracellulaire ruimte bereikt wordt, en vooral in hoeverre volledige doordringing in de bindweefselphase plaats gevonden heeft. Het is niet bekend, in hoeverre inuline in de extracellulaire phase van bot doordringt.

Het bereiken van een diffusie evenwicht met inuline

Schwartz e.a. ¹²⁵ zagen na een inuline infuus, dat 5 uur duurde, geen verdere daling van de inulineconcentratie in het plasma en geen verdere toename van het verdelingsvolume van inuline bij normale mensen, indien de tijdsduur van het infuus tot 24 uur werd verlengd. Zij meenden dat na deze periode van 5 uur volledige diffusie had plaats gevonden. Bij patiënten met een pathologische toename van de extracellulaire ruimte (oedeem!) dient de equilibratietijd veel langer te zijn.

Indien men de invloed van de tijd op de mate van diffusie wil nagaan bij een stof die zeer snel wordt geëlimineerd, kan men dit slechts doen door of de tijdsduur van het infuus te verlengen, of het excretieorgaan (in casu de nieren) te verwijderen.

Het merendeel van deze gegevens is verkregen met een enkele injectie inuline, hetzij bij genephrectomiseerde dieren, hetzij bij anurische patiënten. Hierdoor wordt echter een nieuwe variabele factor ingevoerd, die de beoordeling van deze resultaten bemoeilijkt. Toch zullen enkele van deze gegevens vermeld worden.

Gaudino en Levitt ⁴⁶ spoten inuline in een éénmalige dosis in bij genephrectomiseerde honden. Zij zagen dat de plasmaconcentratie van inuline na 2 uur vrijwel constant werd, ofschoon deze tenslotte geleidelijk daalde. Dit laatste schreven zij, deels terecht, toe aan een verschuiving van water uit de intracellulaire naar de extracellulaire ruimte.

Kruhoffer ⁷³ zag dat bij genephrectomiseerde honden 12 uur na een éénmalige inuline injectie de plasmaconcentratie nog steeds daalde, terwijl hij bovendien kon aantonen dat de penetratie van inuline in de Achillespees van deze honden zeer langzaam en onvolledig was.

Finkenstaedt ³⁶ zag bij anurische personen eveneens een geleidelijke daling van de plasmaconcentratie en toename van de inulineruimte 12, 24 en 48 uur na een éénmalige inuline injectie. Bij genephrectomiseerde honden zag hij hetzelfde gebeuren, waarbij de inulineruimte in een enkel geval bijna 100 % van het lichaamsgewicht bedroeg.

Bij anurische personen of proefdieren zouden de volgende verklaringen van de vermelde waarnemingen kunnen worden gegeven:

1. *De extracellulaire ruimte neemt in werkelijkheid toe*

Het is inderdaad bekend, dat de extracellulaire vloeistof bij anurie kan toenemen. Dit kan het gevolg zijn van een overmatige toevoer van vocht enerzijds, en van het vrijkomen van intracellulair water en oxydatiewater tengevolge van een weefselkatabolisme anderzijds. Nooit kan hiermede verklaard worden, dat Finkenstaedt ³⁶ bij sommige van zijn proefdieren een toename tot bijna 100 % van het lichaamsgewicht zag.

2. *De extracellulaire ruimte neemt in werkelijkheid niet toe, doch het verdelingsvolume van inuline wel*

a. Het verdelingsvolume van inuline zou schijnbaar kunnen toenemen, indien onder deze omstandigheden inuline niet meer aan de bovengenoemde cisen zou voldoen. De bepaling van inuline in uraemisch serum zou gestoord kunnen zijn. Dit kon door Finkenstaedt ³⁶ worden uitgesloten. Het inuline zou bij een anurische patiënt de celmembraan kunnen passeren. Hiervan is niets bekend, doch dit lijkt gezien de enorme toename van het verdelingsvolume zeer waarschijnlijk, evenals een metabolisering van inuline onder deze omstandigheden.

b. Het verdelingsvolume van inuline zou werkelijk kunnen toenemen, indien de diffusie hiervan eerst onder deze omstandigheden compleet zou worden. Met andere woorden: Het verdelingsvolume van inuline benadert het extracellulaire volume. De waarneming van Finkenstaedt kon hierdoor niet worden verklaard.

Waarschijnlijk spelen bij anurie alle bovengenoemde factoren een rol. Onder normale omstandigheden is slechts de incomplete diffusie van belang. Voor de waardering van het verdelingsvolume van inuline als maatstaf voor de extracellulaire ruimte dient deze diffusiefactor nader beschouwd te worden. Dit is mogelijk geworden door het voortreffelijke onderzoek van Cotlove ²² en Nichols ¹⁰¹.

Cotlove ²² toonde bij intacte ratten aan, dat verlenging van de duur van de inuline infusie tot 15 uur en langer, een steeds voortschrijdende toename van het verdelingsvolume van inuline teweegbracht. Wanneer hij in stukjes spierweefsel op verschillende tijdstippen na de aanvang van de inuline infusie de inuline- en de Cl-ruimte bepaalde, en deze beide vergeleek, dan zag hij de inulineruimte steeds meer naderen tot de Cl-ruimte naarmate deze infusie langer

geduurd had. Na 15 uur bedroeg b.v. de ratio inulineruimte/Ci-ruimte in spierweefsel 0,93 en in subcutaan weefsel 1,03. Zeer sierlijk kon hij aantonen dat hier inderdaad een steeds verder gaande diffusie van inuline plaats vond en niet b.v. een werkelijke toename van de extracellulaire ruimte.

Op grond van de door hem verkregen gegevens kon hij bij deze diffusie twee fasen onderscheiden. Eerst trad een snelle diffusiefase op, waarvan hij de halveringstijd op minder dan 20 minuten schatte. Aan het einde van deze fase bedroeg de inulineruimte ongeveer $\frac{4}{5}$ van de Ci-ruimte. De tweede fase verliep zeer langzaam en had een halveringstijd van minstens 5 uur. De diffusiesnelheid van inuline in een bepaald weefsel wordt voor het grootste deel bepaald door de vaatrijkdom van dat weefsel. Het is dus begrijpelijk, dat doordringing in vaatarm bindweefsel zoals b.v. peesweefsel zeer langzaam plaats vindt, zoals door Kruhøffer⁷³ reeds was aangetoond.

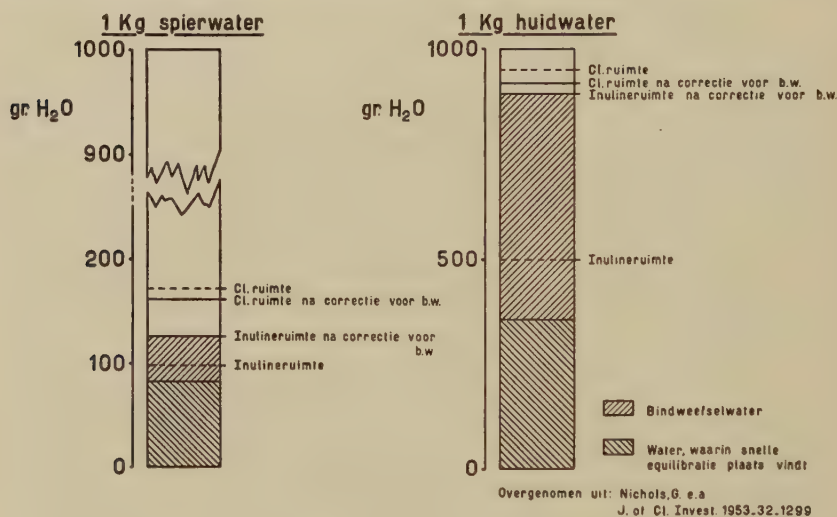


Fig. 1

Nichols e.a.¹⁰¹ spoten bij genephrectomiseerde honden een éénmalige dosis inuline in. Op grond van weefselanalyses kwamen zij tot de volgende conclusies:

1. De mate van penetratie van inuline in bindweefsel is na 6 uur groter dan na 3 uur. De totale inulineruimte wordt hierdoor groter.
2. De Ci-concentratie is in bindweefselwater groter dan in de overige interstitiële vloeistof. Indien men de Ci-ruimte wil meten zal men hiervoor een correctie moeten aanbrengen, waardoor de berekende Ci-ruimte kleiner wordt.
3. Indien enerzijds het verdelingsvolume van inuline wordt gecorrigeerd voor het percentage bindweefselwater dat binnen de tijds-

grenzen van het experiment niet door inuline wordt gepenetreerd, en anderzijds het verdelingsvolume van chloor wordt gecorrigeerd voor de hogere Cl-concentratie in bindweefselwater, dan zullen inulineruimte en Cl-ruimte elkaar benaderen.

In figuur 1 wordt dit weergegeven.

Uit het werk van Cotlove²² en van Nichols c.a.¹⁰¹ is dus komen vast te staan, dat de inulineruimte binnen de mogelijke tijdsgrenzen van het experiment steeds kleiner zal blijken dan de werkelijke extracellulaire ruimte. Indien de halveringstijd van de langzame equilibratiephase bij ratten reeds minstens 5 uur bedraagt, is volledige diffusie bij de mens slechts te verkrijgen, indien er een anurie bestaat.

Anderzijds zal de Cl-ruimte steeds groter zijn dan de werkelijke extracellulaire ruimte, aangezien een deel van de Cl-ionen zeker intracellulair gelegen is.

Een goede methode om de extracellulaire ruimte te meten kent men dus niet. Ongetwijfeld wordt deze ruimte het meest door de Cl-ruimte benaderd, zodat het op theoretische gronden aanbeveling zou verdienen om aan de Cl-ruimte de voorkeur te geven. Practische moeilijkheden verbonden aan de bepaling van de Cl-ruimte, die voornamelijk samenhangen met de radioactieve eigenschappen van de tot nu toe bekende Cl-isotopen, terwijl het gebruik van stabiele Cl-isotopen ons niet bekend is, hebben ons de voorkeur doen geven aan de inulineruimte. Wij zijn er ons terdege van bewust, dat wij hiermede slechts een percentage van de extracellulaire ruimte meten. Dit percentage kan waarschijnlijk op 80 % geschat worden.

DE BEPALING VAN DE TOTALE HOEVEELHEID LICHAAMSWATER

Definitie

Onder de totale hoeveelheid lichaamswater willen wij al het water verstaan dat zich in het menselijk lichaam bevindt, dus het extra-, trans- en intracellulaire water tezamen.

Methoden

De totale hoeveelheid lichaamswater kan, behalve door kadaveranalyses, op twee principieel geheel verschillende wijzen bepaald worden¹³⁶:

1. *Met behulp van het S.G. van het lichaam*
2. *Met behulp van het verdunningsprincipe*

Aangezien de totale hoeveelheid lichaamswater door ons niet bepaald werd, zullen deze methoden slechts zeer in het kort besproken worden: *Met behulp van het S.G. van het lichaam*⁶⁹

Indien de samenstelling van het z.g. vetvrije lichaam constant is, zou men uit metingen van het soortelijke gewicht het gewicht van dit vetvrije lichaam en daaruit het totale watergehalte van het menselijk lichaam

kunnen berekenen. Hierop zal in het volgende hoofdstuk nog nader worden ingegaan.

Afgezien van de vrijwel onoverkomelijke technische moeilijkheden bij de bepaling van het S.G. van het menselijk lichaam, zijn er ook theoretische bezwaren tegen de toepassingen van het zojuist genoemde principe in te brengen. De berekening van de samenstelling van het vetvrije lichaam berust in wezen op de toepassing van een formule welke voor kleinere diersoorten is afgeleid en waarbij slechts karkasanalyses van twee normale mensen zijn betrokken. Bovendien, het watergehalte van vetweefsel moge zeer laag zijn, geheel watervrij is dit weefsel niet.

Met behulp van het verdunningsprincipe

Ureum, thioureum en sulfanilamiden, die in de aanvang gebruikt werden voor de bepaling van de totale hoeveelheid lichaamswater, werden alle verlaten⁸² aangezien deze stoffen geen uniforme verdeling in het menselijk lichaam bereiken. Variaties in de endogene productie van ureum kunnen bovendien een bron van fouten opleveren. Drie substanties dienen nader besproken te worden, te weten tritiumoxyde, deuteriumoxyde en antipyrine.

a. Het *tritiumoxyde* biedt als radioactief isotoop van water vele voordelen¹⁰³. Gezien de korte biologische halveringstijd (9—14 dagen) vormt de lange physische halveringstijd geen bezwaar. Prentice e.a.¹¹⁴ vonden met tritiumoxyde bij 15 normale personen waarden voor de totale hoeveelheid lichaamswater van $52,1 \pm 3,0$ % lichaamsgewicht.

b. Het *deuteriumoxyde*¹²¹ is ongetwijfeld voor de bepaling van de totale hoeveelheid lichaamswater de meest ideale substantie en heeft dan ook ruime toepassing gevonden. Er zijn geen aanknopingspunten om aan te nemen, dat deuteriumoxyde zich in het lichaam anders zou gedragen dan H_2O . Een geringe correctie (0,5—1,5 %) van het gevonden verdelingsvolume van deze stof zal moeten worden aangebracht, aangezien deuterium naast een uitwisseling met waterstofatomen uit water ook een geringe uitwisseling met waterstofatomen uit eiwitten, koolhydraten, en in zeer geringe mate uit vetten, vertoont. Volledige uitwisseling van D_2O met H_2O vindt binnen twee uur plaats, indien tenminste geen abnormale hoeveelheden water in het lichaam aanwezig zijn. De uitscheiding van D_2O in de urine bedraagt niet meer dan 0,1 % van de toegediende dosis per uur. De uitvoering van de bepaling bij de patiënt is zeer eenvoudig.

Al deze eigenschappen maken D_2O tot een ideale substantie voor het meten van de totale hoeveelheid lichaamswater. Schloerb, Solomon e.a.¹²¹ vonden met deuteriumoxyde waarden voor de totale hoeveelheid lichaamswater, die bij 17 normale mannen $61,8 \pm 3,5$ % en bij 11 normale vrouwen $51,9 \pm 4,7$ % van het lichaamsgewicht bedroegen.

Helaas brengt de bepaling van deuteriumoxyde in de lichaamsvloeistoffen technisch moeilijkheden met zich mee, die voornamelijk

zijn gelegen in de zuivering van het monster. Deze technische moeilijkheden, gepaard met de zeer hoge kosten van het deuteriumoxyde, hebben ons voorlopig van het gebruik hiervan doen afzien.

c. Het *antipyrine* (1-phenyl-, 2,3 dimethylpyrazolon) werd door Steele e.a.^{133, 135} voor het eerst gebruikt bij de bepaling van de totale hoeveelheid lichaamswater. Volgens hun gegevens wordt antipyrine vrij gelijkmatig over het gehele lichaam verdeeld. De uitscheiding van antipyrine in de urine is te verwaarlozen (0,3—0,6 % in 4 uur na injectie). Bij personen met een normaal watergehalte werd na 2 uur volledige diffusie bereikt.

Er zijn echter twee grote bezwaren aan antipyrine verbonden. Het wordt voor ongeveer 10 % aan eiwit gebonden en het wordt in het lichaam gemetaboliseerd. Dit laatste geschiedt echter op een exponentiële wijze. Na een éénmalige injectie zal dus door extrapolatie van de gevonden plasmaconcentraties het verdelingsvolume moeten worden berekend. Bovendien blijkt uit de gegevens van Steele e.a. dat de antipyrineruimte steeds kleiner is dan de deuteriumruimte (gemiddeld 1,2 L. kleiner). Volgens Ikkos⁵⁸ is de reproduceerbaarheid slecht te noemen.

De relatieve waarde van de antipyrine ruimte, zoals deze hierboven werd beschreven, en de moeilijkheden welke wij zelf bij de bepaling van deze ruimte ondervonden, hebben ons van een verder onderzoek in deze richting doen afzien.

BEPALING VAN HET INTRACELLULAIRE WATER

De verschillende uitkomsten, welke met behulp van de zojuist genoemde stoffen voor de grootte van de hoeveelheid extracellulair water verkregen worden, maken de waarde van de bepaling van de hoeveelheid intracellulair water als het verschil tussen de totale hoeveelheid lichaamswater en het extracellulaire water zeer twijfelachtig. De grote variatie van de in de literatuur^{6, 97} opgegeven waarden ondersteunen deze mening.

BEPALING VAN DE NATRIUMRUIMTE EN DE TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM

Met behulp van radioactief Na^{24} kunnen de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium in het menselijk lichaam in vivo worden bepaald^{33, 40, 63, 96}. Men dient te beseffen dat de natriumruimte een virtueel begrip is, aangezien deze ruimte tengevolge van het gedeeltelijk intracellulair voorkomen van natrium groter zal zijn dan de extracellulaire ruimte maar kleiner dan de totale hoeveelheid lichaamswater. Argumenten zullen worden aangevoerd om aan te tonen dat de totale hoeveelheid natrium, die met deze methode

in het lichaam gevonden wordt, slechts een percentage is van de werkelijk aanwezige hoeveelheid natrium in het lichaam. Wij zullen dus slechts mogen spreken van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium (afgekort TUNa).

Het radioactieve isotoop Na^{24} heeft de volgende eigenschappen ⁹³:

Fysische halveringstijd: 14,8 uur.

Uitgezonden straling: β^- -stralen (1,4 MeV).

γ -stralen (1,38 en 2,76 MeV).

Dagdosis β^- -straling: 19,7 C e.r./dag ($C = \mu\text{C}$ per gram weefsel).

Dagdosis γ -straling: 58,0 C r./dag ($C = \mu\text{C}$ per gram weefsel).

Totale dosis voor de eerste dag: $d = 77,7$ C. e.r.

Totale dosis $D = 114$ C. e.r.

Tolerantiedosis van 0,1 r. per dag: $S = 1,3 \mu\text{C/K.G.}$ lichaams-gewicht.

Toelaatbare periode tussen twee doses: minimaal 3 dagen.

Ook bij deze bepaling wordt gebruik gemaakt van het z.g. verdunningsprincipe:

$$\text{Na-ruimte} = \frac{\text{Aantal geretineerde c.p.m.}}{\text{Concentratie c.p.m. in plasma}}$$

Indien de specifieke activiteit in alle weefsels na equilibratie onderling gelijk is, zal de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium gelijk zijn aan:

$$\text{TUNa} = \frac{\text{Aantal geretineerde c.p.m.}}{\text{Specifieke activiteit in plasma.}}$$

Bij de toepassing van de zojuist genoemde principes moeten enkele punten nader beschouwd worden:

- a. Hoelang duurt het, voordat volledige uitwisseling van een ingespoten hoeveelheid Na^{24} met het in het lichaam aanwezige natrium heeft plaats gevonden (z.g. equilibratietijd)?
 - b. Is deze uitwisseling volledig?
 - c. Wordt Na^{24} behalve in de urine nog op andere wijzen uitgescheiden?
- Deze punten zullen afzonderlijk besproken worden:

a. *Equilibratietijd*

De plasmaconcentratie van Na^{24} in c.p.m. neemt de eerste drie uur na injectie snel af, om daarna nog zeer geleidelijk te verminderen. Bij volledige equilibratie zullen plasmaconcentratie en verdelingsvolume niet verder veranderen. Edelman e.a. ³³ konden bij normale personen aantonen, dat 3 uur na injectie van een speurdosis Na^{24} 85—90 % van de uiteindelijke gevonden waarde van de TUNa bereikt was. Deze uiteindelijke waarde werd bereikt tussen 12—18 uur na de injectie. Verlenging van de observatieperiode tot 45 uur na

injectie bracht hierin geen verandering. Deze gegevens zijn in overeenstemming met de bevindingen van Miller en Wilson⁹⁶, en van Forbes en Perley⁴⁰. De korte halveringstijd van Na^{24} maakt langdurige observaties onmogelijk. Wel moet worden vermeld, dat Burch, Ray en Threefoot^{13, 117}, gebruikmakend van een ander isotoop van natrium, n.l. Na^{22} met een halveringstijd van 3 jaar, tot andere conclusies kwamen. Zij menen dat een halveringstijd van 3—5 dagen nodig is voor volledige equilibratie. Men moet dus aannemen dat bij Na^{24} , evenals bij inuline, ook nog een zeer langzame equilibratie-phase bestaat.

De verhouding van de specifieke activiteit in de weefsels tot de specifieke activiteit in het serum vormt een ander criterium voor het bereiken van een evenwicht. Deze beide specifieke activiteiten zullen dan gelijk moeten zijn. Verschillende onderzoekers hebben nagegaan, hoe lang na injectie van een speurdosis Na^{24} deze ratio één wordt. Kaltreider⁶³ vond een dergelijke ratio voor liquor cerebrospinalis na 12 uur, terwijl Forbes en Perley⁴⁰ dit na 20 uur zagen. Miller en Wilson⁹⁶ vonden 12 uur na injectie een dergelijke verhouding in maagsap, huid en spierweefsel. Edelman e.a.³³ toonden hetzelfde aan voor skeletspieren, gladde spieren, huid, maagslijmvlies, nierschors, hersenweefsel, lever, hart en erythrocyten binnen 24 uur na injectie.

Het skelet neemt hierbij een aparte plaats in, aangezien een gedeelte van het natrium in het skelet niet uitwisselbaar blijkt te zijn, zoals later uiteengezet zal worden. Dit gedeelte neemt bij het gebruik van Na^{24} na 12—24 uur niet merkbaar meer toe.

Uit deze gegevens blijkt reeds dat men met behulp van Na^{24} niet de totale hoeveelheid lichaamsnatrium bepaalt, doch dat evenwicht voor zover mogelijk binnen 24 uur bereikt is.

b. *Volledigheid van uitwisseling*

Het skelet bevat zeer grote hoeveelheden natrium die zich deels extracellulair bevinden, doch deels in een bepaalde, nog onbekende, chemische relatie tot de kristalstructuur staan. Deze laatste fractie (z.g. excess sodium) blijkt slechts gedeeltelijk uitwisselbaar te zijn. Hiervoor zijn twee verklaringen mogelijk. Ten eerste zou deze niet uitwisselbare fractie onder normale omstandigheden niet aan de „metabolic pool” mee kunnen doen, hetgeen het waarschijnlijkst lijkt. Ten tweede zou de snelheid van uitwisseling van een speurdosis Na^{24} met deze fractie zo langzaam kunnen zijn, dat deze binnen de grenzen van het experiment niet volledig is.

Er zijn slechts weinig gegevens uit de literatuur over dit probleem bekend. Bij volwassenen zijn geen karkasanalyses verricht waarbij ook het totale lichaamsnatrium bepaald werd. Moeilijkheden bij de chemische bepaling van natrium in botweefsel²⁴ maken de beoor-

deling van enkele gegevens niet goed mogelijk, zodat zeer wisselende uitkomsten verkregen werden.

Edelman e.a.³² toonden aan, dat menselijk bot gemiddeld 234 m.aeq. natrium per kg. vetvrij droog bot bevat, waarvan 200 m.aeq. niet extracellulair gelegen is (afgeleid uit Cl-bepalingen). Dit laatste vormt het z.g. „excess sodium”. Volgens Shohl is 16 % van het lichaamsgewicht bot, zodat het skelet bij een man van 70 kg. 1500—2000 m.aeq. natrium bevat.

24 uur na injectie van Na^{24} bedroeg de ratio specifieke activiteit in bot/specifieke activiteit in bloed 0,35—0,58, d.w.z. dat ongeveer 45 % van het skeletnatrium en 35—45 % van het z.g. excess sodium binnen deze periode uitwisselbaar is. Dezelfde onderzoekers vonden bij gebruik van Na^{22} (halveringstijd 3 jaar) dat de uitwisselbare fractie tussen 1 en 28 dagen niet toenam.

Bij een normale man van 70 kg. bedraagt de TUNa ongeveer 3000 m.aeq. Het skelet bevat 1600 m.aeq., waarvan ongeveer 900 m.aeq. niet uitwisselbaar is. De TUNa bedraagt dus ongeveer 80 % van de werkelijke hoeveelheid natrium in het lichaam.

Davies, Kornberg en Wilson²⁵ kwamen tot andere resultaten. Zij vonden bij mensen, dat van het botnatrium na 12 uur ongeveer 25 % uitwisselbaar is. Dit percentage nam tot 24 uur na toediening van Na^{24} niet toe. Bij konijnen vonden zij een dergelijk getal na 1 uur. Verlenging van de observatie tot 96 uur na injectie van Na^{24} deed dit percentage niet hoger dan 35 % van het botnatrium stijgen. Ook bij karkasanalyses van deze konijnen kwamen zij tot een soortgelijk getal.

Merkwaardig is het, dat Forbes en Perley⁴⁰ bij zuigelingen een volledige overeenstemming vonden tussen bij karkasanalyses verkregen waarden voor het totale lichaamsnatrium en de waarden welke met behulp van Na^{24} voor de TUNa werden gevonden. Men moet dus wel aannemen dat bij zuigelingen al het botnatrium uitwisselbaar is. Dit pleit enigszins voor de overtuiging dat het bestaan van een niet uitwisselbare factor berust op een niet meedoen aan een „metabolic pool”.

Met Na^{24} wordt dus slechts een percentage van het lichaamsnatrium bepaald, zodat men slechts van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium mag spreken. Helaas is dit percentage naar alle waarschijnlijkheid niet constant⁹⁸, zoals mogelijk uit het onderzoek van Flanagan e.a.³⁸, Stern e.a.¹³⁷, Luft en Sjøgren^{84, 85} valt af te leiden. Bij toediening van DOCA werd door hen een toename, bij adrenalectomie een afname van dit percentage gezien.

Bij de uiteindelijke beoordeling van de gegevens welke met Na^{24} verkregen werden, zullen de in deze paragraaf vermelde feiten aanleiding moeten geven tot ernstige beperkingen.

c. *Uitscheiding van Na²⁴*

Zoals te verwachten was, wordt Na²⁴ voor het grootste deel langs de nieren uitgescheiden. Deze excretie bedraagt volgens de literatuurgegevens ⁹⁶, ⁴⁰ 3—13 % van de ingespoten dosis per 24 uur. Uiteraard zijn deze getallen afhankelijk van het natriumgehalte van de urine.

De uitscheiding met de faeces is onder normale omstandigheden te verwaarlozen (volgens Miller en Wilson ⁹⁶ 0,01 % van de dosis per 24 uur), evenals het verlies langs de huid (bij zeer sterke transpiratie 0,6 % van de dosis ⁹⁶). De toegediende hoeveelheid minus de met de urine uitgescheiden hoeveelheid Na²⁴ op een bepaald tijdstip komt dus vrijwel overeen met de op dat tijdstip in het lichaam aanwezige hoeveelheid Na²⁴.

De waarden welke met behulp van Na²⁴ voor Na-ruimte en TUNa gevonden werden, zullen in hoofdstuk 5 vermeld worden.

SAMENVATTING

1. De extracellulaire ruimte wordt arbitrair gedefinieerd als dat gedeelte van het lichaamswater, dat zich buiten de cellen bevindt, met uitzondering van het z.g. transcellulaire water en met inbegrip van het bindweefselwater.

2. Er bestaat geen methode om deze extracellulaire ruimte nauwkeurig te meten. De Cl-ruimte is groter, de inulineruimte is kleiner dan de extracellulaire ruimte.

3. Hoewel de Cl-ruimte waarschijnlijk meer dan de inulineruimte de extracellulaire ruimte benadert, wordt op praktische gronden aan de inulineruimte de voorkeur gegeven. Er zal niet van extracellulaire ruimte, doch slechts van inulineruimte gesproken worden.

4. De totale hoeveelheid lichaamswater kan het best met deuteriumoxyde worden gemeten. Om praktische en economische redenen moest een dergelijke bepaling achterwege blijven.

5. Het heeft geen zin om het intracellulaire water te berekenen, zolang men geen betere methoden voor de bepaling van de extracellulaire ruimte heeft.

6. De natriumruimte is slechts een imaginaire ruimte, die groter is dan de extracellulaire ruimte, en kleiner dan de totale hoeveelheid lichaamswater.

7. De totale hoeveelheid uitwisselbaar Na is niet gelijk te stellen aan de totale hoeveelheid lichaamsnatrium. Een fractie van het skeletnatrium is zeker niet uitwisselbaar, terwijl deze fractie mogelijk niet onder alle omstandigheden constant is.

8. In de volgende hoofdstukken zullen de eigen bepalingen van inulineruimte, natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij normale personen en personen met essentiële hypertensie vermeld worden, waarbij deze gegevens vergeleken zullen worden met die uit de literatuur.

HOOFDSTUK 4

EIGEN BEPALINGEN VAN DE INULINERUIMTE BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK

INLEIDING

Alvorens in te gaan op de bepaling van de inulineruimte dienen enkele woorden te worden gewijd aan de wijze, waarop een bepaalde ruimte in het lichaam wordt uitgedrukt. Iedereen die zich met deze technieken bezig houdt zoekt naar een goed „referencepoint”. Wij willen in plaats van het woord „referencepoint” het woord „maatstaf” gebruiken, ofschoon wij ons realiseren dat deze begrippen elkaar niet volledig dekken.

Het is niet voldoende om een bepaald verdelingsvolume in Liters of een totale hoeveelheid uitwisselbare electrolyten, in milliaequivalenten uit te drukken. Hierbij wordt geen rekening gehouden met lengte, bouw en samenstelling van het individu, waarbij deze grootte bepaald wordt. Vergelijking van verschillende personen, of groepen van personen onderling maakt het gebruik van een bepaalde maatstaf noodzakelijk.

Men zou het verdelingsvolume van een stof, of een bepaalde lichaamsruimte, uit kunnen drukken in percenten van het lichaamsgewicht. Het vetgehalte van het lichaam vormt hierbij echter een belangrijke, zeer variabele factor. Vetweefsel is betrekkelijk arm aan water en electrolyten. Neemt men het werkelijke lichaamsgewicht als maatstaf dan zal een bepaalde ruimte relatief klein zijn bij dikke, en relatief groot zijn bij magere individuen. Het is begrijpelijk dat het nemen van het lichaamsoppervlak als maatstaf hierop slechts een onvolledige correctie aanbrengt.

Het vetvrije lichaam heeft bij verschillende diersoorten een vrij constante samenstelling. Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen het vetvrije lichaam en de z.g. lean body mass, zoals deze door Behnke⁶⁹ gedefinieerd wordt. Tot de „lean body mass” wordt ook gerekend dat gedeelte van het lichaamsvet, dat voor het instandhouden van het leven noodzakelijk is. Over de grootte van deze minimum hoeveelheid vet bestaat geen eensgezindheid. Het is dus beter om van het vetvrije lichaam te spreken. Voor de mens beschikt men hierbij slechts over zeer weinig gegevens. Het zou waarschijnlijk de voorkeur verdienen om dit vetvrije lichaam als maatstaf te nemen. Helaas beschikken wij nog niet over een methode om het vetgehalte

van het lichaam direct te bepalen. Wij zouden dus onze toevlucht moeten nemen tot indirecte methoden (Keys en Brožek) ⁶⁹:

1. *Anthropometrisch*

2. *Uit het soortelijk gewicht van het lichaam*

3. *Uit de totale hoeveelheid lichaamswater*

Ad 1. *Anthropometrische methode*

Onder anthropometrische methoden willen wij methoden verstaan, waarbij op grond van uitwendige metingen een schatting van het vetgehalte van het lichaam wordt gemaakt. Meestal worden hierbij tabellen gebruikt, welke hetzij alleen de lengte, hetzij daarnaast nog andere uitwendige afmetingen trachten te verbinden aan een bepaald, normaal genoemd, lichaamsgewicht. Het is duidelijk dat hiermede geenszins het gewicht van het vetvrije individu wordt verkregen.

Er zijn nog andere bezwaren aan deze methode verbonden, waarop wij hier niet in willen gaan. Wij hebben in navolging van Odier e.a. ¹⁰² en Mc.Cance ⁸⁸ de voorkeur gegeven aan een formule, waarbij uit de lengte het z.g. theoretische lichaamsgewicht berekend kan worden (formule van Lorentz):

$$\text{Theoretisch lichaamsgewicht} = \text{Lengte in cm.} - 100 - \frac{\text{Lengte}-150}{4}$$

Wij zijn ons er volledig van bewust hiermede slechts een correctie aan te brengen bij individuen met een sterk overgewicht en geenszins het vetvrije lichaam te bepalen.

Ad 2. *Berekening van het vetvrije lichaam uit het soortelijk gewicht*

Het S.G. van vet is veel geringer dan het S.G. van de overige bestanddelen van het lichaam. Hoe meer vet een lichaam dus bevat, hoe lager het soortelijk gewicht van dat lichaam is ⁵. Bij proefdieren konden Pace en Rathbun ⁶⁹ op deze wijze een formule opstellen, waarmede het vetgehalte van een lichaam uit het S.G. daarvan kon worden afgeleid. Ook voor mensen werd een dergelijke formule bedacht. De bezwaren tegen deze formule worden in het werk van Keys en Brožek ⁶⁹ uitvoerig uiteengezet. Hier kan slechts vermeld worden, dat het de vraag is of de samenstelling en dus het soortelijk gewicht van dit vetvrije lichaam voldoende constant is om tot een dergelijke formule te komen. *

Het is wel aardig om te vermelden, dat Behnke ⁵ uit metingen van het soortelijk gewicht bij enkele van de beste voetballers uit de Verenigde Staten kon aantonen, dat het overgewicht van deze personen zeker niet op vet berustte. Deze atleten zouden op grond van hun lichaamsgewicht allen zijn afgekeurd voor het Amerikaanse leger!

In de practijk is deze methode, waarbij de proefpersonen geheel onder water worden gedompeld, zeker niet bruikbaar. De laatste tijd wordt er aan een methode gewerkt, waarbij het lichaamsvolume niet uit een volume verplaatst water, doch uit een volume verplaatst

helium wordt bepaald. Uitvoerige berichten zijn hierover nog niet verschenen.

Ad. 3. *Bepaling van het vetvrije lichaam uit de totale hoeveelheid lichaamswater*

Indien het vetvrije lichaam een constante samenstelling zou hebben, zou men uit de totale hoeveelheid lichaamswater het vetvrije lichaam kunnen berekenen. Boven werd reeds betoogd, dat het aannemen van een constante samenstelling van het vetvrije lichaam bij de mens zeker niet op veel feiten is gebaseerd. Onder pathologische omstandigheden kan men zeker niet op een constante samenstelling rekenen.

Het blijkt dus uitermate moeilijk te zijn om het gewicht van het vetvrije lichaam te bepalen, zodat dit niet als maatstaf kan worden gebruikt. Ikkos en Luft⁵⁹ hebben getracht uit bepalingen van uitwisselbaar kalium, deuteriumruimte enz., een formule af te leiden voor de celmassa. Zij willen deze celmassa als maatstaf gebruiken. Als bezwaar mag gelden, dat de ene afgeleide grootheid als maatstaf voor de andere afgeleide grootheid wordt gebruikt. Wij moeten dus tot de slotsom komen, dat er geen ideale methode bestaat om de verschillende ruimten uit te drukken.

In het hierna volgende zullen inulineruimte, natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium steeds uitgedrukt worden ten opzichte van werkelijk lichaamsgewicht, theoretisch lichaamsgewicht en lichaamsoppervlakte. Uit de verhouding werkelijk lichaamsgewicht/theoretisch lichaamsgewicht kan men een indruk krijgen van de vetzucht van het betreffende individu.

BEPALING VAN DE INULINERUIMTE

Algemene principes

Inuline wordt zeer snel door de nieren uitgescheiden, terwijl de verdeling over de gehele extracellulaire ruimte zeer langzaam plaats vindt. Het is dus nodig om het inuline gedurende lange tijd toe te dienen. Dit geschiedt met behulp van een infusie-apparaat, dat er zorg voor draagt dat er per tijdseenheid een constante hoeveelheid inuline in de bloedbaan komt. Wanneer de snelle verdelingsfase beëindigd is, zullen de plasmaconcentraties binnen de bepalingfout constant zijn geworden, terwijl ook de inulineruimte binnen de tijd van het experiment niet meer merkbaar zal toenemen. Het ontbreken van constante verschillen in plasmaconcentratie en verdelingsvolume bij toename van de infusieduur, getuigt voor de lange halveringstijd van de tweede diffusiefase.

De inulineruimte op een gegeven tijdstip kan worden berekend door de op dat tijdstip in het lichaam aanwezige hoeveelheid inuline te delen door de inulineconcentratie in plasmawater op datzelfde tijdstip:

$$\text{Inulineruimte} = \frac{\text{In het lichaam aanwezige hoeveelheid inuline}}{\text{Inulineconcentratie in plasmawater}}$$

Bij de omrekening van de inulineconcentratie in plasma tot de concentratie in plasmawater werd de factor 0,93 gebruikt.

De op een bepaald tijdstip in het lichaam aanwezige hoeveelheid inuline kan op twee manieren berekend worden ^{6, 75}:

1. *De z.g. recoverymethode* * (Gaudino en Levitt): Na staking van het inuline infuus zal de op dat tijdstip in het lichaam aanwezige hoeveelheid inuline volledig worden uitgescheiden, mits inuline niet in het lichaam gemetaboliseerd of opgeslagen wordt. Schwartz e.a. ¹²⁵ toonden aan, dat binnen 15 uur na staking van het infuus meer dan 98 % van de toegediende hoeveelheid inuline in de urine kon worden teruggevonden. Wij vonden een soortgelijk getal. Bij oedemateuze patiënten zal de periode van urineverzameling langer moeten zijn.

Als bezwaar van deze methode mag de langdurige urineverzameling genoemd worden. Bovendien mag het nog niet als vaststaand worden aangenomen dat alle toegediende inuline in de urine terecht komt ⁷⁵, ofschoon het tegendeel nog niet bewezen is. De correctie hiervoor bedraagt echter hoogstens 1 %.

2. *De z.g. verschilmethode*: Indien men ingespoten en uitgescheiden hoeveelheden inuline tijdens een bepaalde periode nauwkeurig meet, zal het verschil tussen deze beide hoeveelheden aan het einde van die periode nog in het lichaam aanwezig zijn. De in het lichaam aanwezige hoeveelheid inuline is echter gering ten opzichte van ingespoten en uitgescheiden hoeveelheden. Kleine fouten bij de metingen van deze laatstgenoemde grootheden hebben grote consequenties voor de grootte van de inulineruimte ⁶.

Over het algemeen wordt aan de recoverymethode de voorkeur gegeven. Wij hebben deze methode ook verkozen. Het aantal gepubliceerde bepalingen van de inulineruimte is klein; deze zullen bij onze eigen reeksen worden vermeld.

Bepaling van inuline in bloed en urine

Wij hebben de inulinebepaling volgens Roe-Schreiner ¹²², gemodificeerd door Higashi en Peters ⁵⁵, verkozen boven de methode van Harrison ⁵⁴. Men kan eventueel de bloedmonsters van te voren vergisten teneinde glucose en fructose eruit te verwijderen. Bij nuchtere patiënten is een correctie voor de blancowaarden reeds voldoende. De plasmamonsters worden onteiwit volgens Somogyi. Hierna wordt het inuline gehydrolyseerd tot fructose, waarna dit fructose colorimetrisch met resorcine wordt bepaald. Verontreiniging van het gebruikte inuline met fructose, zoals dit bij onzuivere praeparaten

* Tot onze spijt konden wij voor het woord „recovery” geen goed Nederlands equivalent vinden, zodat dit woord gehandhaafd zal blijven.

gemakkelijk voorkomt, kan tot grove fouten aanleiding geven. Bij het door ons gebruikte inuline (Warner-Hudnut) * bedroeg het percentage fructose minder dan 1 %, zoals wij zelf ook konden aantonen. Zeer belangrijk is een constante temperatuur van het waterbad. Urine wordt verdund, totdat de inulineconcentratie binnen het bereik van de standaardcurve valt. De bepaling geschiedt overigens op dezelfde wijze als bij plasma. Steeds worden enkele punten van de standaardcurve medebepaald. Bij de meeste experimenten werd ook na toevoeging van een bekende hoeveelheid inuline aan plasma en urine bepaald welk percentage hiervan teruggevonden kon worden.

Inulinerecovery in plasma en urine

20 urinemonsters	Toegevoegd 100 γ inuline/cm ³ .	Teruggev.: 97,3 % $\pm$ 2,76
28 plasmamonsters	„ 200 γ „	„ : 100,5 % $\pm$ 2,45

Uitvoering van de bepaling van de inulineruimte

De methode van Deane ²⁷ werd bij de bepaling van de inulineruimte in grote lijnen gevolgd:

De proefpersoon blijft nuchter vanaf 12 uur 's nachts. De bloeddruk wordt 's morgens om half acht in liggende houding gemeten. Vanaf dit ogenblik wordt bij elke ingreep het tijdstip nauwkeurig genoteerd op een daartoe bestemd protocol.

De blaas wordt spontaan geledigd. De proefpersoon wordt gemeten, en zonder kleren gewogen. Hij ligt nu verder in bed en blijft nuchter tot aan het einde van het inuline infuus. Hem wordt een halve liter water te drinken gegeven.

Omstreeks half negen 's morgens wordt de blaas met een Tiemankatheter geledigd (U_0). Deze katheter blijft in de blaas liggen. Per venapunctie wordt bloed in een gehepariniseerde buis opgevangen voor de bepaling van de blanco waarde van het plasma (B_0). Een éénmalige grote dosis inuline wordt intraveneus ingespoten (z.g. priming dose), waarna een inuline infuus wordt aangesloten. Dit infuus duurt ongeveer 5 uur. In de experimenten I—XXIV werd bloed afgenomen 3, 4 en 5 uur na het begin van het inuline infuus, terwijl dit in de experimenten XXV—XXXVIII gebeurde na 4, 4.5 en 5 uur (resp. B_1 , B_2 en B_3).

Alle urine wordt gedurende het inuline infuus opgevangen (U_1). Vanaf experiment XVII vond een blaaslediging plaats na 4, 4.5 en 5 uur (U_{1a} , U_{1b} en U_{1c}), zodat ook tussentijds ruimte- en clearancebepalingen konden geschieden.

* De firma Warner-Hudnut Inc., New York, stelde grote hoeveelheden inuline tot onze beschikking.

Tussen half negen en half twaalf 's morgens krijgt de proefpersoon een halve liter water te drinken, terwijl hij om half twaalf nogmaals een kwart liter water in korte tijd te drinken krijgt.

Vijf uur na het begin van het inuline infuus wordt het laatste bloedmonster (B_3) genomen. De blaas wordt geledigd en de katheter verwijderd. Het inuline infuus wordt afgesloten en eveneens weggenomen. De proefpersoon wordt gewogen. Hierna mag hij voedsel gebruiken en zich vrijelijk bewegen.

Alle urine wordt verzameld gedurende 19 uur na het staken van het infuus ($U_2 + U_3$). De hoeveelheid inuline in deze urineporties, na correctie voor de blanco uitscheiding, wordt geacht op het ogenblik waarop het inuline infuus werd afgesloten in het lichaam aanwezig te zijn geweest. De inulineruimte kan dan worden berekend:

$$\text{Inulineruimte} = \frac{\text{Inulinehoeveelheid in urine } U_2 + U_3}{\text{Inulineconcentratie in plasmawater van } B_3}$$

Enige opmerkingen dienen naar aanleiding van bovengenoemde methodiek te worden gemaakt:

a. Blancowaarde van plasma

Bij 36 personen werd de blancowaarde van plasma in totaal 44 maal bepaald. Deze bedroeg gemiddeld een aequivalent van 13γ inuline per cm^3 , met een standaarddeviatie van $8,4 \gamma/\text{cm}^3$ ($0-41 \gamma/\text{cm}^3$) en was dus vrijwel steeds minder dan 10 % van de plasmaconcentratie na insputing van inuline. Aangenomen werd, dat de blancowaarde van plasma bij een nuchter individu tijdens het inuline infuus niet noemenswaard veranderde. Dit werd bij twee individuen nagegaan. Bij de ene schommelde de blancowaarde van $5,0-11,6 \gamma/\text{cm}^3$, terwijl bij de andere een variatie van $11-14 \gamma/\text{cm}^3$ gezien werd.

b. Blancowaarde van urine

De blancowaarde van urine wordt uitgedrukt in γ inuline aequivalent per minuut. De uitscheiding per minuut is constanter dan de uitscheiding per cm^3 urine.¹²⁵ Dit laatste geldt vooral bij grote schommelingen in de diurese. Toch blijft een zekere variatie in de blanco uitscheiding met de urine bestaan, die tot moeilijkheden aanleiding geeft:

1. *Individuele variatie:* De inuline blanco uitscheiding is individueel zeer verschillend. Wij vonden bij 30 experimenten een gemiddelde uitscheiding van 100γ inuline aequivalent per minuut, met een standaarddeviatie van 91γ .

2. *24 uren variatie:* De inuline blanco uitscheiding is bij één individu op verschillende uren van de dag verschillend. Wij vonden bij één individu een gemiddelde waarde van 189γ inuline aequivalent per

minuut, met een variatie van 103—308 γ per minuut. Er bestond hierbij geen verband met een 24 uursrhythme, voedselopname of activiteit. Het is niet bekend welke stoffen in de urine dezelfde kleur-reactie geven als inuline.

3. *Dag-tot-dag verschillen*: De inuline blanco uitscheiding is bij één individu op hetzelfde uur van dag tot dag verschillend. Deze uitscheiding bedroeg bij B.W. bij de eerste bepaling van de inulineruimte b.v. 114 γ inuline equivalent per minuut, en bij de tweede bepaling enkele maanden later 201 γ inuline equivalent per minuut.

Wij hebben de gemiddelde inuline blancowaarde van de urine afgeleid uit de blanco uitscheiding gedurende één uur voor het begin van het inuline infuus. Gezien de 24 uursvariatie was het achteraf gezien beter geweest, om deze waarde af te leiden uit de gemiddelde uitscheiding gedurende 24 uur voorafgaande aan het experiment.

Indien men de inuline blancowaarde van de urine geheel zou verwaarlozen, zou de berekende inulineruimte gemiddeld 4,7 % groter worden gevonden. Dit getal stemt merkwaardig goed overeen met de gegevens die Schwartz e.a.¹²⁵ hierover leveren. Tevens vermelden deze onderzoekers, dat bij verwaarlozing van de 24 uursvariatie van de inuline blanco uitscheiding een fout van 1,6 % bij de bepaling van de inulineruimte gemaakt wordt. Wij vonden een dergelijke variatie bij de sub 2 vermelde persoon. Men moet dus aannemen, dat de fout gemaakt door verwaarlozing van de 24 uursvariatie van de inuline blanco uitscheiding gemiddeld een fout van hoogstens 2 % in de berekende inulineruimte tengevolge zal hebben.

c. Vocht opname

Een ruime vocht opname is gewenst om de diurese te bevorderen. Vooral op tijdstippen waarop de blaas geledigd wordt, dient de diurese minstens 2 cm³ per minuut te bedragen. Gaudino e.a.⁴⁶ konden aantonen dat bij honden, bij een diurese van 2,5 cm³ per minuut, de fout in de berekende inulineruimte, ontstaan door verwaarlozing van de dode ruimte van de urinewegen, ongeveer 5 % bedroeg.

d. Katheterisatie

Helaas is het gebruik van een katheter, vooral bij oudere proefpersonen, onontbeerlijk voor een volledige blaaslediging, zoals wij zelf in de aanvang enige malen moesten ondervinden. De blaaslediging geschiedde volgens de aanwijzingen van Goldring en Chasis⁴⁹. Na lediging van de blaas wordt deze met een steriele physiologische zoutoplossing gespoeld; er wordt lucht ingeblazen, waardoor de laatste cm³ urine uit de blaas wordt geperst. Deze ingreep werd eerst na lange

aarzeling en met de nodige steriliteitsvoorzorgen toegepast. In totaal werden 29 personen 31 maal gekatheteriseerd. Enkele weken tot enkele maanden na deze ingreep kon bij 23 personen een bacteriologisch onderzoek van de urine worden verricht. In één geval was een verband tussen de katheterisatie en een urineweginfectie waarschijnlijk. In de overige gevallen bleef de kweek uit de urine steriel.

e. Inuline oplossing

Als stockoplossing werd een steriele 10 % oplossing van inuline in gedistilleerd water gebruikt, welke met NaCl isotonisch was gemaakt. Er wordt in de litteratuur herhaaldelijk gewaarschuwd voor de pyrogeniteit van inuline oplossingen. Wij zagen bij 38 bepalingen van de inulineruimte bij 36 personen nooit een duidelijke pyrogene reactie.

De eerste grote dosis inuline wordt als volgt berekend²⁷, waarbij uitgegaan wordt van een geschatte inulineruimte van 16 % van het lichaamsgewicht en een gewenste plasmaconcentratie van omstreeks 20 mgr %:

$0,16 \times \text{lichaamsgewicht in kg.} \times 0,20 \times 1000 \text{ mgr. inuline.}$

De per minuut geïnfundeerde hoeveelheid inuline wordt, uitgaande van een geschatte glomerulus filtratie van 125 cm^3 per minuut, een gewenste plasmaconcentratie van 20 mgr % en een inloopsnelheid van $0,5 \text{ cm}^3$ per minuut, berekend op 25 mgr. Uiteraard dienen deze berekeningen slechts om de gedachten te bepalen.

f. Infuusapparaat

Een speciaal apparaat werd geconstrueerd, teneinde voor een infuus met constante inloopsnelheid te zorgen. Hierbij werd een glazen injectiespuit van 50 cm^3 met constante snelheid leeggedrukt. Helaas moest deze injectiespuit tijdens de infuusperiode twee maal verwisseld worden. Geringe en onvermijdelijke verschillen in de afmetingen van de gebruikte spuitten hebben tot gevolg, dat de geïnfundeerde hoeveelheid inuline per tijdseenheid gedurende de drie perioden van 100 minuten niet gelijk was. Dit verklaart de verschillen tussen de plasmaconcentraties na 3, 4 en 5 uur zeker ten dele.

Op grond van dit laatste feit en op grond van de grotere diffusie, welke tussen 4—5 uur na het begin van het inuline infuus bereikt wordt, werden vanaf experiment XXV de bloedmonsters afgenomen na 4, 4.5 en 5 uur.

g. Vergelijking van de ingespoten en uitgescheiden hoeveelheid inuline

Door vergelijking van de totale hoeveelheid inuline die ingespoten wordt en de totale hoeveelheid inuline die tijdens en na het infuus met

de urine wordt uitgescheiden, kan worden bepaald welk percentage van de ingespoten hoeveelheid in de urine teruggevonden wordt. Dit percentage bedroeg in 23 gevallen gemiddeld 98 %, met een standaarddeviatie van 2,2 %. Hierbij moet in aanmerking worden genomen, dat de ingespoten hoeveelheid inuline wordt afgelezen op de gebruikte injectiespuiten. Een fout van maximaal 2 % is hierbij mogelijk. Bij de verschillende experimenten zal steeds dit percentage vermeld worden (z.g. recovery $U_1 + U_2 + U_3$).

DE INULINERUIMTE BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK

Bij iedere bepaling van de inulineruimte werd de gang van het onderzoek van te voren uitgebreid met de proefpersoon besproken, zodat de medewerking van zijn kant zo goed mogelijk was.

De inulineruimte werd bepaald bij 8 normale vrouwen en bij 6 normale mannen. Als normale proefpersonen werden uitgekozen personen, die geen hart- of nieraandoening hadden, waarbij een stoornis in de water- en zouthuishouding niet aannemelijk was en die, wat betreft lichaamsbouw, zoveel mogelijk met de hypertensiëlers overeenkwamen. Zij werden gekozen uit de leeftijdsklasse 30—60 jaar, aangezien de hypertensiëlers eveneens in deze klasse werden gevonden.

Als maximale waarden voor de bloeddruk werden arbitrair een waarde van 90 mm. Hg diastolisch en 140 mm. Hg systolisch aangenomen. De klinische gegevens van deze personen worden gevonden in de tabellen I en II.

De gebruikte afkortingen in deze tabellen zijn:

Nr.: Protocolnummer.

Leeft.: Leeftijd.

Gew. of G.: Werkelijk gewicht.

Th. G.: Theoretisch gewicht, berekend met de formule van Lorentz^{102, 88}.

G./Th. G.: Werkelijk gewicht als percentage van theoretisch gewicht; maatstaf voor vetzucht.

L.O.: Lichaamsoppervlakte.

TUNa: Totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium. Met + of — wordt aangegeven of deze bij de betreffende patiënt ook bepaald werd.

L: liter.

St.afw.: Standaardafwijking van het gemiddelde.

St.fout: Standaardfout van het gemiddelde.

Recovery ($U_1 + U_2 + U_3$): Percentage van de ingespoten hoeveelheid inuline, dat in de urine van c—24 uur wordt terug gevonden.

De inulineruimte van deze personen na een inuline infuus van 5 uur wordt in de tabellen III en IV vermeld.

TABEL I *Clinische gegevens vrouwelijke controlepersonen*

Nr	Naam	Leeft.	Lengte m.	Gew. kg	Th. G. kg.	L. O. m ² .	G/Th. G. %	Bloed- druk	Bijzonderheden	TUNa
IV	N. B. W.	46	1.63	51.6	59.7	1.54	86	110/75	Cholelithiasis	—
XXXII	K.	27	1.67	60.2	62.8	1.70	96	110/75	Fibrosis pulmonum e.c.i.; geen cor pulmon.	+
XVI	V.	52	1.68	71.1	63.5	1.79	112	120/70	M. Raynaud	+
XXVII	Bos	53	1.66	69.6	62.0	1.76	112	120/80	Observatie buikklachten	+
VI	J. H.	38	1.68	72.3	63.5	1.81	114	120/80	T.B.C. pulmonum; geen koorts	+
IX	H. S.	47	1.67	72.5	62.7	1.80	115	115/75	Cholelithiasis	+
V	M. H.	35	1.59	71.8	56.7	1.73	124	120/80	Observatie buikklachten	+
XXIV	H.	41	1.62	84.6	59.0	1.88	143	120/80	Exog. vetzucht; cholelithiasis	+
Gemiddelde				69.2	61.2	1.75	113			
<i>St. afw.</i>				9.05	2.33	0.142	16			
<i>St. fout.</i>				3.46	0.88	0.042	6			

TABEL II *Clinische gegevens mannelijke controlepersonen*

Nr	Naam	Leeft.	Lengte m.	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G/Th. G. %	Bloed- druk	Bijzonderheden	TUNa
XXIX	I. S.	60	1.80	64.2	72.5	1.82	89	110/70	Geïsol. bronchiectasieën	+
VII	J. D. M.	33	1.82	72.1	74.0	1.92	97	120/80	Normaal	+
XXII	Bo.	45	1.66	64.3	62.0	1.71	103	110/70	Geïsol. bronchiectasieën	+
XX	W.	53	1.76	71.9	69.5	1.87	103	135/90	Tuberculoom	+
XXIX	Be.	53	1.69	67.7	64.2	1.77	105	135/85	Gezond longabsces; geen koorts	+
I	W. M.	32	1.67	72.4	62.7	1.81	115	120/80	M. Besnier-Boeck; geen cor pulmonale	+
Gemiddelde				68.8	67.5	1.82	102			
<i>St. afw.</i>				3.55	4.75	0.062	8			
<i>St. fout.</i>				1.60	2.10	0.028	3.6			

TABEL III
Inulineruimte bij vrouwelijke controlepersonen

Nr	Naam	G	Plasmaconcentratie				Recovery (U ₁ +U ₂ + U ₃)	Inulineruimte			
		Th. G.	mgr/cm ³					L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²
		%	3 uur	4 uur	4.5 uur	5 uur					
IV	N. B. W.	86	0.272	0.248	—	0.288	—	10.5	20.3	17.6	6.82
XXXII	K.	96	—	0.202	0.207	0.202	102	9.7	16.1	15.4	5.71
XVI	V.	112	0.253	0.261	—	0.257	97	10.8	15.2	17.0	6.04
XXVIII	Bos	112	—	0.234	0.235	0.234	97	10.4	14.9	16.8	5.91
VI	J. H.	114	0.204	0.206	—	0.230	99	9.2	12.7	14.5	5.08
IX	H. S.	115	0.258	0.213	—	0.258	97.5	9.5	13.1	15.1	5.28
V	M. H.	124	0.216	0.213	—	0.221	—	9.1	12.7	16.0	5.26
XXIV	H.	143	—	0.217	0.223	0.223	94	8.9	10.5	15.0	4.72
Gemiddelde.....		113					98.2	9.8	14.4	15.9	5.60
St. afw.....		16					2.36	0.67	2.77	1.03	0.616
St. fout		6					1.10	0.25	1.04	0.39	0.232

Bij beschouwing van Tabel III valt het volgende op:

1. Uitgedrukt als percentage van het lichaamsgewicht wordt de kleinste inulineruimte bij de dikste vrouwen, en de grootste inulineruimte bij de magerste vrouwen gevonden (20,3—10,5 % lichaamsgew.).

2. Indien de inulineruimte wordt uitgedrukt als percentage van het theoretische lichaamsgewicht of in Liter per m² wordt de spreiding van de gevonden waarden veel kleiner.

TABEL IV
Inulineruimte bij mannelijke controlepersonen

Nr	Naam	G	Plasmaconcentratie				Recovery (U ₁ + U ₂ + U ₃)	Inulineruimte			
		Th. G.	mgr/cm ³					L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²
		%	3 uur	4 uur	4.5 uur	5 uur					
XIX	I. S.	89	0.214	0.225	—	0.227	98	10.9	17.0	15.0	6.00
VII	J. D. M.	97	0.197	0.193	—	0.191	97	9.7	13.4	13.1	5.05
XXII	Bo.	103	0.208	0.233	—	0.224	100	11.1	17.2	17.9	6.04
XX	W.	103	0.223	0.216	—	0.218	93	12.6	17.5	18.1	6.74
XXIX	Be.	105	—	0.153	0.158	0.160	99	13.0	19.2	20.2	7.34
I	W. M.	115	0.193	0.182	—	0.202	—	9.9	13.7	15.8	5.47
Gemiddelde.....		102					97.4	11.2	16.3	16.7	6.11
St. afw.		8					2.40	1.25	2.35	2.30	0.76
St. fout		3.3					1.20	0.62	1.02	1.00	0.33

Bij nadere beschouwing van de gevonden waarden voor de inulineruimte bij de normale mannen kan het volgende gezegd worden (Tabel IV):

1. De groep normale mannen is meer homogeen wat betreft het lichaamsgewicht dan de groep normale vrouwen. Het theoretische lichaamsgewicht heeft als maatstaf geen voordeel boven het werkelijke lichaamsgewicht.

2. Evenmin biedt het lichaamsoppervlak als maatstaf enige voordelen boven het werkelijke lichaamsgewicht.

Vergelijking van de inulineruimte bij vrouwen en mannen met normale bloeddruk

In tabel V wordt de inulineruimte van vrouwen en mannen met een normale bloeddruk vergeleken.

TABEL V

Vergelijking inulineruimte bij vrouwelijke en mannelijke controlepersonen

Groep	Gew. kg	Th.G. kg	L.O. m ²	G Th. G. %	Recovery (U ₁ +U ₂ + U ₃)	Inulineruimte			
						L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²
8 vrouwen.	69.2	61.2	1.75	11.3	98.2	9.8	14.4	15.9	5.60
	3.46	0.88	0.042	6.0	1.10	0.25	1.04	0.39	0.23
6 mannen.	68.8	67.5	1.82	10.2	97.4	11.2	16.3	16.7	6.11
	1.60	2.10	0.062	3.6	1.20	0.62	1.02	1.00	0.33

De cursief vermelde getallen geven de standaardfout van het gemiddelde aan.

Bij vergelijking van de inulineruimte bij normale vrouwen en mannen kan het volgende worden aangetekend (Tabel V):

1. De groep vrouwen is gemiddeld vetzuchtiger dan de groep mannen.

2. De inulineruimte, uitgedrukt als percentage van het lichaamsgewicht, wordt hierdoor bij de vrouwelijke groep kleiner dan bij de mannelijke groep (verschil niet significant: $0.2 < P < 0.3$).

3. Indien de inulineruimte uitgedrukt wordt als percentage van het theoretische lichaamsgewicht, wordt het verschil tussen vrouwen en mannen veel geringer (niet significant: $0.3 < P < 0.4$).

4. Uitgedrukt in Liter per m² lichaamsoppervlakte is de inulineruimte bij vrouwen eveneens iets kleiner dan bij mannen (niet significant: $P : 0.2$).

5. Bij deze kleine series konden geen significante verschillen in de inulineruimte bij normale vrouwen en mannen gevonden worden.

Litteratuurgegevens over de inulineruimte bij normale individuen

Er zijn slechts weinig normale waarden voor de inulineruimte bij de mens bekend. Deze worden samengevat in tabel VI, waarbij ook onze eigen gegevens worden vermeld.

TABEL VI

Litteratuurgegevens over inulineruimte bij normale personen

Onderzoekers	Aantal personen	Gew.	Inulineruimte		
		Th. G. %	% L.G.	% Th. G.	L/m ²
Schwartz e.a. ¹²⁵ .. 1949	7	—	16.2 14—18	—	—
Berger e.a. ⁶ 1950	4 1 ♀ en 3 ♂	—	15.2 13.3—17.3	—	—
Ikkos e.a. ⁶⁰ 1954	9 4 ♀ en 5 ♂	101 86—122	14.8 13.5—16.6	14.9 10.3—17.9	5.5 4.3—6.1
Eigen onderzoek .. 1955	14 8 ♀ en 6 ♂	108 86—143	15.2 10.5—20.3	16.2 13.1—20.2	5.8 4.7—7.3

Onze eigen gegevens kunnen het beste worden vergeleken met die van Ikkos e.a.⁶⁰, en komen hiermede goed overeen.

ANDERE GEGEVENS VERKREGEN BIJ DE BEPALING VAN DE INULINERUIMTE

Bij de bepaling van de inulineruimte bij normale personen en bij lijders aan hypertensie konden nog andere gegevens worden verkregen. Deze zullen vermeld worden, waarbij ook gebruik gemaakt zal worden van de gegevens die bij lijders aan hypertensie verkregen werden, zonder hierbij in te gaan op een vergelijking van de grootte van de inulineruimte bij normale personen met die bij personen met essentiële hypertensie.

Deze gegevens zijn:

1. *Bepalingen van de inulineruimte tijdens het inuline infuus*
2. *Vergelijking van ingespoten en uitgescheiden hoeveelheid inuline per tijds-eenheid*
3. *Vergelijking van de inulineruimte verkregen volgens de recoverymethode met die volgens de verschilmethode*
4. *Bepalingen van de inulineclearance*
5. *Reproduceerbaarheid van de methode*

Ad 1. *Bepalingen van de inulineruimte tijdens het inuline infuus*

Het verdelingsvolume van inuline kan worden berekend op verschillende tijdstippen (4, 4.5 en 5 uur) na het begin van het inuline infuus (Tabel VII). Op het tijdstip t: Inulineruimte =

Uitgescheiden hoeveelheid inuline vanaf t- nog geïnfundeerde
hoeveelheid inuline

Inuline concentratie in plasmawater op tijdstip t

TABEL VII
Bepalingen van de inulineruimte tijdens het infuus

Nr	Naam	Plasmaconcentratie in mgr/cm ³ na				Inulineruimte in L na			I.V. gem. 4—5 uur	U.V. gem. 4—5 uur
		3 uur	4 uur	4.5 uur	5 uur	4 uur	4.5 uur	5 uur		
XVIII	B. W.	0.281	0.303	—	0.268	8.9	10.1	10.0	22.3	21.9
XIX	I. S.	0.214	0.225	—	0.229	10.6	11.1	10.9	24.5	22.8
XX	W.	0.223	0.216	—	0.218	11.9	12.1	12.6	25.3	22.0
XXII	Bo.	0.208	0.233	—	0.224	10.7	11.0	11.1	25.4	25.3
XXIV	H.	—	0.217	0.223	0.223	8.4	8.6	8.9	26.0	23.0
XXV	v. St.	—	0.249	0.250	0.249	11.1	11.2	11.2	25.9	25.6
XXVI	Ra.	—	0.307	0.318	0.324	9.7	9.6	9.4	26.3	24.7
XXVII	Ra.	—	0.291	0.294	0.299	8.7	8.9	8.9	25.3	23.1
XXVIII	Bos	—	0.234	0.235	0.234	10.0	10.4	10.4	26.0	24.0
XXIX	Be.	—	0.153	0.158	0.160	12.6	12.9	13.0	26.0	22.9
XXX	O. L.	—	0.222	0.235	0.241	8.0	8.6	8.9	25.6	20.8
XXXI	V. L.	—	0.303	0.311	0.310	9.4	9.1	9.1	24.6	25.2
XXXII	K.	—	0.202	0.207	0.202	9.8	9.8	9.7	25.5	26.0
XXXV	L. I.	—	0.213	0.216	0.219	9.5	9.7	9.7	24.1	23.3
XXXVI	V.	—	0.315	0.318	0.315	9.9	10.2	10.5	23.1	20.5
XXXVII	B.	—	0.250	0.257	0.261	10.8	11.2	10.8	25.1	22.7
XXXVIII	L.	—	0.270	0.275	0.275	10.0	10.2	10.3	24.6	21.8

Het is duidelijk, dat de waarden na 4 en 4.5 uur ontstaan zijn uit een combinatie van de recoverymethode en de verschilmethode, zodat deze waarden niet geheel vergelijkbaar zijn met de waarden na 5 uur. Bovendien zijn de tussentijdse bepalingen van de inulineruimte afhankelijk van verschillende factoren, zoals de constantheid van de plasmaconcentraties, de volledigheid van de totale hoeveelheid teruggevonden inuline in de urine, de nauwkeurigheid van de urineverzameling, de fout tengevolge van de dode ruimte in de urinewegen en de berekening van de nog geïnfundeerde hoeveelheid inuline.

Indien men alle bovengenoemde bezwaren, verbonden aan dergelijke tussentijdse ruimtebepalingen, in aanmerking neemt, is de overeenstemming tussen de waarden na 4, 4.5 en 5 uur goed te noemen. Over het algemeen bestaat tussen 4 en 5 uur nog een geringe toename van de inulineruimte. Deze toename is significant ($P < 0,001$), en bedraagt gemiddeld $3,3 \pm 4,1$ % van de inulineruimte na 4 uur. De snelle diffusiefase is echter na 4 uur inuline infuus zeker voltooid.

Ad 2. Vergelijking van ingespoten en uitgescheiden hoeveelheid inuline per tijdseenheid

De per minuut in het tijdsverloop 4—5 uur na het begin van het inuline infuus geïnfundeerde hoeveelheid inuline is te berekenen uit de inulineconcentratie van de infuusvloeistof en de inloopsnelheid van dit infuus. De per minuut in dezelfde periode uitgescheiden hoeveelheid inuline kan men ook berekenen. Deze gegevens worden eveneens in tabel VII gevonden.

Bij volledige diffusie van inuline door de uiteindelijke inulineruimte en bij constante plasmaconcentraties zullen ingespoten en uitgescheiden hoeveelheid inuline per tijdseenheid gelijk moeten zijn. De plasmaconcentraties zijn tussen 4 en 5 uur niet in alle gevallen constant. Een daling van de concentratie, zoals deze bij verder gaande snelle diffusie verwacht zou kunnen worden, is echter zeker geen constant verschijnsel. De variatie is aan andere feiten te wijten, zoals boven reeds werd vermeld.

Ondanks dit is de gemiddelde hoeveelheid ingespoten inuline bijna steeds groter dan de gemiddelde hoeveelheid uitgescheiden inuline. Het verschil tussen ingespoten hoeveelheid (I.V.) en uitgescheiden hoeveelheid (U.V.) inuline per minuut verschilt significant van nul ($P < 0,001$). Dit verschil bedraagt gemiddeld $7,2 \pm 5,7\%$ van de ingespoten hoeveelheid inuline per tijdseenheid.

Ondanks het ontbreken van een daling van de plasmaconcentratie is een definitief evenwicht dus zeker niet in het gebruikte tijdsverloop bereikt, zoals uit de tussentijdse bepalingen van de inulineruimte reeds gebleken was. De diffusiesnelheid is echter uitermate langzaam, zoals reeds kon worden verwacht op grond van de waarnemingen van Cotlove.²²

Ad 3. Vergelijking van de inulineruimte verkregen volgens de recoverymethode met die volgens de verschilmethode

Zoals reeds bij de inleiding van dit hoofdstuk werd vermeld, kan men de inulineruimte berekenen met de z.g. recoverymethode of de z.g. verschilmethode, waarbij aan de eerste methode de voorkeur werd gegeven. In die gevallen, waarbij de totale ingespoten en de totale uitgescheiden hoeveelheid inuline werden bepaald, konden wij de inulineruimte volgens beide methoden berekenen, en de aldus gevonden waarden met elkaar vergelijken (Tabel VIII).

Bij het beschouwen van tabel VIII moeten de volgende opmerkingen gemaakt worden. De totale hoeveelheid inuline wordt op de injectiespuit afgelezen. Een fout van 2 % is hierbij mogelijk. Indien van de ingespoten hoeveelheid geen 100 % in de urine wordt teruggevonden, kan de ontbrekende hoeveelheid op de volgende fouten berusten:

1. De ingespoten hoeveelheid inuline was in werkelijkheid kleiner.
2. In de periode van 0—5 uur is inuline verloren gegaan, hetzij door verlies van urine, hetzij door fouten bij de bepaling van de inuline blanco uitscheiding in de urine.
3. Tijdens de periode 5—24 uur is inuline verloren gegaan.

TABEL VIII

Vergelijking inulineruimte volgens recoverymethode en verschilmethode

Nr	Naam	Recovery ($U_1 + U_2 + U_3$)	Blanco % Recovery	Inulineruimte in L		Recovery
				Recovery- methode	Vershil- methode	Vershil in %
VI	J. H.	99	0.8	9.2	9.4	98
VII	J. D. M.	97	0.9	9.7	11.2	87
IX	H. S.	97.5	0.6	9.5	10.3	92
XIII	W. S.	94	2.3	8.3	10.1	82
XVI	V.	97	1.4	10.9	12.0	90
XVIII	B. W.	102	1.7	10.1	9.3	108
XIX	I. S.	98	2.0	10.9	11.8	92
XX	W.	93	0.7	12.6	15.3	82
XXII	Bo.	100	0.7	11.1	11.1	100
XXIII	G. P.	100	6.4	8.3	8.3	100
XXIV	H.	94	23.2	8.9	11.5	77
XXV	v. St.	99	1.0	11.2	11.6	97
XXVI	Ra.	97	0.9	9.4	10.2	93
XXVII	Ra.	101	1.7	8.9	8.7	102
XXVIII	Bos	97	0.8	10.4	11.5	90
XXIX	Be.	99	1.1	13.0	13.4	97
XXXI	V. L.	96.5	2.4	9.1	10.0	91
XXXII	K.	102	1.1	9.7	8.7	110
XXXIII	B. W.	99	3.2	9.8	10.1	97
XXXV	L. I.	96	1.3	9.7	11.3	86
XXXVI	V.	98	1.4	10.5	11.1	94
XXXVII	Bon.	100	0.9	10.8	10.8	100
XXXVIII	L.	99	1.2	10.3	10.5	98

Verklaring:

Recovery ($U_1 + U_2 + U_3$): Totale in urine teruggevonden hoeveelheid inuline als percentage van ingespoten hoeveelheid.

Blanco als % Recovery: Inuline blanco uitscheiding als percentage van totale inuline-uitscheiding.

Recovery / Vershil: Inulineruimte volgens recoverymethode als percentage van dezelfde ruimte volgens verschilmethode.

In de gevallen onder 1 en 2 genoemd zal de inulineruimte, berekend uit het verschil tussen ingespoten en uitgescheiden hoeveelheid inuline, te groot worden bevonden. In het geval dat onder 3 genoemd werd

zal de inulineruimte, berekend volgens de recoverymethode, te klein worden gevonden. De kansen zijn dus groot dat de inulineruimte, berekend volgens de verschilmethode, groter zal zijn dan wanneer deze wordt berekend volgens de recoverymethode. Dit komt in de tabel tot uiting. Het is niet mogelijk om in elk geval uit te maken, welke van de genoemde factoren een rol spelen.

Ad 4. *Inulineclearance*

Uit de per tijdseenheid in de urine uitgescheiden hoeveelheid inuline en de plasmaconcentratie kan de inulineclearance berekend worden $\left(\frac{UV}{P}\right)$. De gevonden waarden voor deze inulineclearance zullen in hoofdstuk 6 worden vermeld.

Ad 5. *Reproduceerbaarheid van de inulineruimte*

Bij twee patiënten met hypertensie werd de inulineruimte bij ieder op twee verschillende dagen bepaald, teneinde de reproduceerbaarheid na te gaan (Tabel IX):

TABEL IX
Reproduceerbaarheid van de inulineruimte bij 2 personen

Datum	Nr	Naam	Lengte m	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G Th. G. %	Recovery (U ₁ +U ₂ +U ₃)	Inulineruimte			
									L	% L.G.	% Th. G.	L/m ²
26-8-'54	XVIII	B. W.	1.52	69.7	51.5	1.65	135	102	10.0	14.3	19.4	6.06
30-11-'54	XXXII		1.52	75.3	51.5	1.70	146	99	9.8	13.0	19.0	5.77
28-10-'54	XXVI	Ra.	1.59	55.3	56.7	1.56	98	97	9.4	17.0	16.6	6.02
1-11-'54	XXVII		1.59	55.6	56.7	1.56	98	101	8.9	16.0	15.7	5.71

Bij B.W. werd de inulineruimte tweemaal bepaald met een tussenpoos van 3 maanden. De inulineruimte was de tweede maal 0,2 Liter (2 %) kleiner dan de eerste maal. Aangezien het lichaamsgewicht met 8 % was toegenomen (waarschijnlijk voornamelijk vet), is de inulineruimte uitgedrukt als percentage van het lichaamsgewicht, aanmerkelijk afgenomen (9 %), terwijl bij het gebruik van het theoretische lichaamsgewicht als maatstaf slechts 2 % verschil wordt gevonden.

Bij Ra. werd de inulineruimte enkele dagen na de eerste bepaling nogmaals bepaald. Het verschil is hier groter, n.l. 0,5 Liter kleiner (5 %). Aangezien het lichaamsgewicht constant was gebleven, is de

inulineruimte, uitgedrukt als percentage van lichaamsgewicht en theoretisch lichaamsgewicht, eveneens 5 % afgenomen.

Bij deze personen was de reproduceerbaarheid dus resp. 0,2 en 0,5 Liter. Dit is in overeenstemming met de gegevens van Schwartz e.a. ¹²⁵.

SAMENVATTING

Een bevredigende maatstaf voor de uitdrukking van de verschillende lichaamsruimten is niet bekend. Bij dit onderzoek werd de inuline-ruimte steeds uitgedrukt zowel als percentage van werkelijk en theoretisch lichaamsgewicht, als in Liters per m² lichaamsoppervlakte. Slechts bij zeer vetzuchtige of magere individuen geeft het gebruik van het theoretische lichaamsgewicht als maatstaf een bevredigende correctie.

De inulineruimte bedroeg bij 8 normale vrouwen gemiddeld resp. 14,4 % van het werkelijke lichaamsgewicht (10,5—20,3 %), 15,9 % van het theoretische lichaamsgewicht (14,5—17,6 %) en 5,60 Liter per m² lichaamsoppervlakte (4,72—6,82 Liter). Bij 6 normale mannen bedroeg de inulineruimte gemiddeld resp. 16,3 % van het werkelijke lichaamsgewicht (13,4—17,5 %), 16,7 % van het theoretische lichaamsgewicht (13—20,2 %) en 6,11 Liter per m² lichaamsoppervlakte (5,05—7,34 Liter). Een significant verschil tussen mannen en vrouwen werd niet gevonden, mits men het grotere overgewicht van de groep vrouwen in aanmerking neemt. Deze getallen komen goed overeen met de literatuurgegevens over de inulineruimte.

Tussentijdse bepalingen van de inulineruimte en vergelijking van de ingespoten en uitgescheiden hoeveelheid inuline wijzen erop, dat de snelle diffusiephase van inuline over de uiteindelijke ruimte na 4 uur voltooid is, doch dat de langzame diffusiephase na 5 uur zeker nog niet beëindigd is. Wij kunnen hier dus slechts spreken van de inulineruimte na 5 uur.

De inulineruimte, bepaald volgens de recoverymethode, is meestal kleiner dan de inulineruimte bepaald volgens de verschilmethode.

De inulineruimte is binnen 0,5 Liter reproduceerbaar.

HOOFDSTUK 5

EIGEN BEPALINGEN VAN DE NATRIUMRUIMTE EN DE TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK

INLEIDING

Zoals reeds in hoofdstuk 3 werd vermeld, kunnen met behulp van radioactief Na^{24} de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium worden bepaald. De natriumruimte is een virtuele ruimte, die qua grootte ligt tussen de extracellulaire ruimte en de totale hoeveelheid lichaamswater. De totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium (TUNa) maakt slechts een gedeelte uit (circa 80 %) van de totale hoeveelheid natrium, die zich in het lichaam bevindt. Beide grootheden zullen bij gebrek aan een betere maatstaf worden uitgedrukt ten opzichte van werkelijk lichaamsgewicht, theoretisch lichaamsgewicht en lichaamsoppervlakte. Het principe van de methode werd reeds in hoofdstuk 3 besproken.

UITVOERING VAN DE BEPALING

In het grootste deel van de gevallen werden deze bepalingen gecombineerd met de bepalingen van de inulineruimte. In grote lijnen werd de methode van Forbes en Perley⁴⁰ gevolgd:

De patiënt blijft nuchter vanaf 12 uur 's nachts. Hij wordt 's morgens nuchter en zonder kleren gewogen, nadat de bloeddruk in liggende houding is gemeten. Omstreeks half 9 's morgens wordt de blaas geledigd. Hierna wordt een bekende hoeveelheid Na^{24} intraveneus ingespoten, eventueel gelijk met de eerste dosis inuline. Indien geen inulineruimte wordt gemeten mag de patiënt hierna voedsel gebruiken en zich vrijelijk bewegen. De urine wordt in twee afzonderlijke porties bewaard, resp. 0—12 en 12—24 uur na de injectie. Dit zijn de porties U_1 en U_2 , terwijl bij combinatie met een bepaling van de inulineruimte dit de porties $(U_1 + U_2)$ en U_3 zijn. 12 en 24 uur na injectie van het Na^{24} wordt bloed afgenomen. Met behulp van de formules 1 en 2 worden Na-ruimte en TUNa bepaald na 12 en 24 uur.

$$\begin{aligned} \text{Na-ruimte} &= \frac{\text{Ingespoten } \text{Na}^{24} - \text{uitgescheiden } \text{Na}^{24}}{\text{Na}^{24} \text{ concentratie in plasmamonster}} \dots\dots\dots 1 \\ \text{TUNa} &= \frac{\text{Ingespoten } \text{Na}^{24} - \text{uitgescheiden } \text{Na}^{24}}{\text{Specifieke activiteit in plasmamonster}} \dots\dots\dots 2 \end{aligned}$$

Er werden geen correcties aangebracht voor plasmawater en Gibbs Donnan evenwicht, aangezien deze elkaar vrijwel opheffen ($0.95/0.93 = 1.02$). Voor de Na-ruimte en TUNa worden steeds de getallen vermeld, welke verkregen zijn 24 uur na inspuiting van het Na^{24} . Speciale aandacht zal worden gewijd aan de vergelijking van de gegevens na 12 en 24 uur.

Enkele opmerkingen dienen te worden gemaakt naar aanleiding van de gevolgde methodiek:

1. *De injectie van Na^{24}*

Het Na^{24} werd in het merendeel van de gevallen verkregen van het cyclotron te Amsterdam, en in enkele gevallen uit Engeland. Steeds werd het Na^{24} afgeleverd als NaCl in een steriele, min of meer isotone oplossing. De ingespoten dosis varieerde tussen 1 en $1,4 \mu\text{C}$ per kg. lichaamsgewicht, terwijl het volume wisselde tussen 1 en 5 cm^3 . Dezelfde hoeveelheid die aan de proefpersoon werd toegediend, werd tegelijkertijd als standaardoplossing na verdunning bewaard. Een waarborg voor de overeenstemming van Na^{24} -standaard en de aan de patiënt toegediende dosis werd als volgt verkregen ⁴:

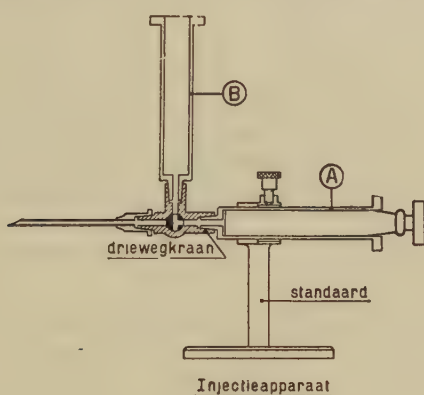


Fig. 2

Met een steriele pipet, wordt een bepaalde hoeveelheid Na^{24} als NaCl oplossing-gepipetteerd achtereenvolgens in twee maatkolven en in het injectieapparaat (zie figuur 2). Dit apparaat bestaat uit een driewegkraan, waaraan resp. zijn aangesloten een glazen 5 cm^3 injectiespuit met zuiger (A), een glazen 5 cm^3 injectiespuit zonder zuiger (B) en een naald. In B wordt de gewenste hoeveelheid Na^{24} gepipetteerd en naar A gezogen. Daarna wordt B met een steriele physiologische zoutoplossing nagespoeld. Deze wordt eveneens naar A gezogen. Na omzetten van de driewegkraan is de spuit voor injectie gereed. Na injectie worden A en B met een steriele physiologische zoutoplossing nog enkele malen nagespoeld.

2. Fout bij injectie

Nagegaan werd welke fout bij de gebruikte injectietechniek gemaakt werd. Hiertoe werd eenzelfde hoeveelheid Na^{24} resp. direct en via het beschreven injectieapparaat in gereedstaande maatkolven gespoten. Na verdunning werden de verkregen telgetallen met elkaar vergeleken, waarbij geen significante verschillen gevonden werden.

3. Telmethode

De standaardoplossingen werden zodanig verdund, dat telgetallen onder de 6000 c.p.m. werden verkregen. Het plasma van het bloed werd direct afgecentrifugeerd. 3 cm³ plasma werd met gedistilleerd water aangevuld tot een volume van 10 cm³. Standaardoplossingen, verdunde plasma oplossingen en urine werden met dezelfde 10 cm³ pipet in een vloeistofteller volgens Veall ¹⁴⁵ gebracht. Elke telling geschiedde in drievoud.

Gezien de uitwisseling van Na^{24} met het glas van de vloeistofteller moest deze Veall-buis na elke telling vele malen met een geconcentreerde NaCl-oplossing en gedistilleerd water worden nagespoeld en goed gedroogd. Bovendien werd voor de telling van elk monster het nul-effect nogmaals in drievoud bepaald. Een correctie voor dit nul-effect werd steeds aangebracht.

Na^{24} heeft een zeer korte halveringstijd (14,8 uur), zodat alle gevonden telgetallen met behulp van een tabel moesten worden herleid tot die op het uur, waarop de standaardoplossing geteld werd. Er werden steeds twee standaardoplossingen apart geteld, terwijl dit aan het einde van de gehele telling nogmaals geschiedde.

TABEL X

„Selfabsorption” Na^{24} in plasma

I			II		
Verhouding		c.p.m.	Verhouding		c.p.m.
Plasma	H ₂ O		Plasma	H ₂ O	
0	10	985	0	10	694
1	9	999	1	9	719
2	8	1001	2	8	695
3	7	941	3	7	715
4	6	966	4	6	708
5	5	960	6	4	710
6	4	964	7	3	695
7	3	992	8	2	703
8	2	965	9	1	705
9	1	977			

4. „Selfabsorption” in plasma.

Ofschoon op grond van de hardheid van de Na^{24} straling een belangrijke absorptie in plasma niet te verwachten was, werd dit zekerheidshalve toch nagegaan. Plasma en water werden na toevoeging van Na^{24} in verschillende verhoudingen gemengd en in de vloeistofteller geteld. Er werd in een tweetal experimenten geen invloed van „selfabsorption” gezien (Tabel X).

5. Bepaling van Na^{23}

Het Na^{23} werd vlamfotometrisch bepaald. Steeds werd de Na-concentratie in het plasma bepaald aan de aanvang van de ruimtebepaling en na 24 uur. De overeenstemming tussen deze beide afzonderlijke bepalingen was opvallend goed. Bij 34 dergelijke bepalingen waren de Na^{23} concentraties na 0 en 24 uur gelijk in 18 bepalingen en verschilden 1 milliaequivalent in 12 bepalingen, 2 m.aeq. in 2 bepalingen en 3 m.aeq. in 2 bepalingen.

6. Excretie van Na^{24} in 24 uur

Bij 33 bepalingen van de natriumruimte werd de excretie van Na^{24} gedurende 24 uur nagegaan. Alle proefpersonen gebruikten een gewoon dieet met een keukenzoutgehalte van ongeveer 5—10 gram per dag. De excretie van Na^{24} bedroeg in deze gevallen gemiddeld 4,6 % van de dosis (1,3—11,1 %).

7. Vergelijking TUNa na 12 en 24 uur

De TUNa na 24 uur was in vrijwel alle gevallen groter dan de TUNa na 12 uur. Bij 33 bepalingen van de TUNa was deze na 24 uur zeven en twintig maal groter dan na 12 uur, drie maal gelijk en drie maal kleiner dan na 12 uur. Het verschil tussen de waarden na 12 en 24 uur verschilt significant van nul ($P < 0,001$) en bedraagt gemiddeld $3,4 \pm 4,12$ % van de verkregen waarden na 12 uur.

8. Vergelijking van specifieke activiteit van plasma en urine na 24 uur

In 13 gevallen werd de specifieke activiteit van het plasmamonster na 24 uur (B_2) met die van de eerste urineportie na 24 uur (U_3) vergeleken. De verhouding specifieke activiteit van B_2 /specifieke activiteit van U_3 bedroeg gemiddeld 1,06. Dit is in overeenstemming met de gegevens van Miller e.a.⁹⁶. Men zou dus eventueel in plaats van de specifieke activiteit van plasma de specifieke activiteit van urine na 24 uur kunnen nemen. Onnauwkeurigheden bij de Na^{23} bepaling in urine, vooral bij lage concentraties, maken dit minder wenselijk.

De gelijkheid van de specifieke activiteiten van plasma en urine na 24 uur impliceert uiteraard niet een dergelijk resultaat voor de andere weefsels.

NATRIUMRUIMTE EN TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK

Bij de keuze van normale controlepersonen voor de bepaling van natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium werden

TABEL XI
Clinische gegevens vrouwelijke controlepersonen

Nr	Naam	Leeft.	Lengte m	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	$\frac{G}{Th. G.}$ %	Bloed- druk	Bijzonderheden	Inulin
XXXII	K.	27	1.67	60.2	62.8	1.70	96	110/75	Fibrosis pulmonum; geen cor pulmonale	+
XI	B.F.P.	53	1.65	60.6	61.3	1.66	99	115/75	Cholelithiasis	—
XVI	V.	52	1.68	71.1	63.5	1.79	112	120/70	M. Raynaud	+
XXVII	Bos	53	1.66	69.6	62.0	1.76	112	120/80	Observatie buikklachten	+
VI	J. H.	38	1.68	72.3	63.5	1.81	114	120/80	T.B.C. pulmonum; geen koorts	+
IX	H. S.	47	1.67	72.5	62.8	1.80	115	115/75	Cholelithiasis	+
V	M.H.	35	1.59	71.8	56.7	1.73	124	120/80	Observatie buikklachten	+
XXIV	H.	41	1.62	84.6	59.0	1.88	143	120/80	Exog. vetzucht; cholelithiasis	+
Gemiddelde				70.3	61.4	1.77	114			
St. afw.				7.2	2.25	0.064	13.6			
St. fout				2.7	0.84	0.024	5.2			

dezelfde criteria gesteld als bij de keuze van de controlepersonen voor de bepaling van de inulineruimte. Een groot deel van deze personen komt trouwens in beide groepen voor. In totaal werden de bepalingen verricht bij 11 vrouwen en 8 mannen zonder hypertensie. Van de groep vrouwen werden er 8 als controlegroep voor de groep lijdsters aan essentiële hypertensie gebruikt. De overige 3 waren vrouwen met een sterk overgewicht, die slechts dienen ter illustratie van het feit dat de Na-ruimte en TUNa, uitgedrukt als percentage van het werkelijk lichaamsgewicht, bij vetzuchtigen klein zijn. De klinische gegevens van alle controlepersonen met een normale bloeddruk zijn in de tabellen XI—XIII samengevat.

De natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium van deze groepen personen worden vermeld in de tabellen XIV—XVI.

TABEL XII
Clinische gegevens vetzuchtige vrouwen
(Hiertoe ook te rekenen H. uit tabel XI)

Nr	Naam	Leeft.	Lengte m	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	$\frac{G}{Th. G.}$ %	Bloed- druk	Bijzonderheden	Inuline
a	K. S.	49	1.62	82.6	59.0	1.86	140	135/90	Exog. vetzucht	—
c	L. A.	31	1.64	89.9	60.5	1.95	148	115/80	„ „	—
e	G.	18	1.63	95.0	59.7	1.98	160	130/85	„ „	—

TABEL XIII
Clinische gegevens mannelijke controlepersonen

Nr	Naam	Leeft.	Lengte m	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G	Bloed- druk	Bijzonderheden	Inuline
							Th. G. %			
XXIX	I. S.	60	1.80	64.2	72.5	1.82	89	110/70	Geïsol. Bronchiectasieën	+
III	B.	32	1.93	79.7	82.3	2.09	97	115/70	Normaal	—
VII	J.D.M.	33	1.82	72.1	74.0	1.92	97	120/80	Normaal	+
<i>b</i>	Ho.	27	1.82	76.6	74.0	1.96	103	110/75	Normaal	—
XXII	Bo.	45	1.66	64.3	62.0	1.71	103	110/70	Geïsol. Bronchiectasieën	+
XX	W.	53	1.76	71.9	69.5	1.87	103	135/90	Tuberculoom	+
<i>f</i>	R.	26	1.79	76.1	71.7	1.94	106	120/80	Normaal	—
I	W. M.	32	1.67	72.4	62.7	1.81	115	120/80	M. Besnier-Boeck; geen cor pulmonale	+

Gemiddelde	72.2	71.1	1.89	102
<i>St. afw.</i>	5.2	6.1	0.107	7.2
<i>St. fout</i>	2.0	2.3	0.046	2.7

De gegevens over de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij vrouwen met een normale bloeddruk leren ons (Tabel XIV en XV):

1. Na-ruimte en TUNa zijn bij gebruik van het werkelijke lichaamsgewicht als maatstaf klein, indien er een sterk overgewicht bestaat⁹⁹. Dit vindt men het duidelijkst bij de personen H (uit tabel

TABEL XIV
Na-ruimte en TUNa na 24 uur bij vrouwelijke controlepersonen

Nr	Naam	G	Na-ruimte				TUNa				Na ²³	Inuline- ruimte
		Th.G. %	L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²	m.aeq.	m.aeq. Gew.	m.aeq. Th. G.	m.aeq. m ²	m.aeq. L	Na-ruimte
XXXII	K.	96	16.1	26.7	25.6	9.5	2254	37.4	35.9	1326	140	0.60
XI	B. F. P.	99	16.1	26.5	26.3	9.7	2351	38.8	38.3	1416	146	—
XVI	V.	112	19.7	27.7	31.0	11.0	2719	38.2	42.8	1519	138	0.55
XXVIII	Bos	112	19.5	28.0	31.4	11.1	2788	40.1	45.0	1584	143	0.53
VI	J. H.	114	21.2	29.3	33.4	11.7	3074	42.5	48.4	1698	145	0.43
IX	H. S.	115	19.7	27.1	31.3	11.0	2856	39.4	45.5	1587	145	0.48
V	M. H.	124	18.4	25.6	32.4	10.6	2576	35.9	45.4	1489	140	0.50
XXIV	H.	143	19.4	22.9	32.9	10.3	2697	31.8	45.7	1434	139	0.46
Gemiddelde ...		114	18.8	26.7	30.5	10.6	2664	38.0	43.4	1506	143.0	0.51
<i>St. afw.</i>		13.6	1.7	1.8	2.75	0.7	249	2.96	3.9	109	3.1	0.054
<i>St. fout</i>		5.2	0.64	0.67	1.08	0.26	94	1.10	1.50	42	1.1	0.022

TABEL XV

Na-ruimte en TUNa bij vetzuchtige vrouwen
(Hiertoe ook te rekenen H. uit tabel XIV)

Nr	Naam	G	Na-ruimte				TUNa				Na ²³	Inuline- ruimte
		Th. G. %	L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²	m. aeq.	m. aeq. Gew.	m. aeq. Th. G.	m. aeq. m ²	m. aeq. L	Na-ruimte
<i>a</i>	K. S.	140	21.6	26.1	36.3	11.6	3110	37.6	52.5	1672	144	—
<i>c</i>	L. A.	148	19.7	21.9	32.5	10.1	2837	31.5	46.9	1455	144	—
<i>e</i>	G.	160	20.6	21.7	34.5	10.4	2987	31.4	50.0	1509	145	—

XIV), L.A. en G. (uit tabel XV) uitgedrukt. Indien het theoretische lichaamsgewicht als maatstaf wordt genomen komen deze grootheden binnen de normale grenzen. Bij deze kleine reeks heeft het theoretische lichaamsgewicht als maatstaf echter geen voordeel boven het werkelijke lichaamsgewicht.

2. De beste correlatie wordt in deze kleine reeks met het lichaamsoppervlak gevonden.

3. De verhouding inulineruimte/natriumruimte bedraagt omstreeks 0,51.

Uit de gegevens bij mannen met normale bloeddruk kunnen de volgende conclusies getrokken worden (Tabel XVI):

1. De groep mannen is meer homogeen wat betreft het lichaamsgewicht dan de groep vrouwen.

TABEL XVI

Na-ruimte en TUNa na 24 uur bij mannelijke controlepersonen

Nr	Naam	G	Na-ruimte				TUNa				Na ²³	Inuline- ruimte
		Th.G. %	L	% L. G.	% Th.G.	L/m ²	m. aeq.	m. aeq. Gew.	m. aeq. Th. G.	m. aeq. m ²	m. aeq. L	Na-ruimte
XXIX	I. S.	89	20.0	31.1	27.6	11.0	2840	44.2	39.2	1562	142	0.54
III	B.	97	25.8	32.4	31.3	12.3	3751	47.1	45.6	1794	145	—
VII	J.D.M.	97	22.8	31.6	30.8	11.8	3306	45.9	44.7	1722	145	0.43
<i>b</i>	Ho.	103	23.3	30.4	31.5	12.1	3355	43.8	45.3	1747	144	—
XXII	Bo.	103	21.5	33.4	34.7	12.5	3074	47.8	49.6	1798	143	0.52
XX	W.	103	24.8	34.5	35.5	13.2	3571	49.6	51.4	1917	144	0.51
<i>f</i>	R.	106	24.0	32.1	33.4	12.3	3360	45.0	46.8	1732	140	—
I	W.M.	115	20.8	28.7	33.2	10.9	3058	42.2	48.8	1690	147	0.48
Gemiddelde ..		102	22.9	31.8	32.2	12.0	3289	45.7	46.4	1745	143.7	0.50
<i>St. afw.</i>		7.2	1.87	1.67	2.35	0.61	275	2.22	3.48	95	1.99	0.039
<i>St. fout</i>		2.7	0.70	0.63	0.88	0.23	100	0.84	1.32	36	0.75	0.019

2. De beste correlatie wordt ook in deze serie gevonden met het lichaamsoppervlak.
3. De verhouding inulineruimte/Na-ruimte bedraagt ongeveer 0,50.

Vergelijking van natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij normale vrouwen en mannen

In tabel XVII worden natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij normale vrouwen en mannen vergeleken.

TABEL XVII
Vergelijking Na-ruimte en TUNa bij vrouwelijke en mannelijke controlepersonen

Groep	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G	Na-ruimte				TUNa				Na ²³	Inuline- ruimte
				Th. G. %	L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²	m. aeq.	m.aeq. Gew.	m.aeq. Th. G.	m.aeq. m ²	m.aeq. L	
8 ♀	70.3	61.4	1.77	114	18.8	26.7	30.5	10.6	2664	38.0	43.4	1506	143.0	0.51
	2.7	0.84	0.024	5.2	0.64	0.67	1.08	0.26	94	1.10	1.50	142	1.1	0.022
8 ♂	72.2	71.1	1.89	102	22.9	31.8	32.2	12.0	3289	45.7	46.4	1745	143.7	0.50
	2.0	2.3	0.046	2.7	0.70	0.63	0.88	0.23	100	0.84	1.32	36	0.75	0.019

De cursief vermelde getallen geven de standaardfout van het gemiddelde aan.

Bij beschouwing van de gemiddelde waarden voor de natrium-ruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij vrouwen en mannen met een normale bloeddruk kan worden opgemerkt (Tabel XVII):

1. De groep vrouwen is gemiddeld vetzuchtiger dande groep mannen.
2. Na-ruimte en TUNa, uitgedrukt als percentage van het werke-lijke lichaamsgewicht, lijken hierdoor kleiner bij vrouwen dan bij mannen (Significant: P: < 0,001).
3. Indien deze grootheden uitgedrukt worden als percentage van het theoretische lichaamsgewicht blijft dit verschil bestaan, doch is niet meer significant. (P : 0,2).
4. Indien het lichaamsoppervlak als maatstaf wordt genomen be-staat er een verschil in Na-ruimte en TUNa tussen deze groepen vrouwen en mannen. Dit verschil is wel significant (P < 0.001).
5. Opgemerkt dient echter te worden, dat bij de groep mannen verschillende musculieuze personen uit de leeftijdsgroep tussen 20—30 jaar zijn, zodat deze groep slecht vergelijkbaar is met de groep vrouwen.
6. Er bestaat geen verschil in de gemiddelde Na²³ concentratie in bloed tussen deze beide groepen.
7. De verhouding inulineruimte/Na-ruimte is bij vrouwen en man-nen gelijk.

Litteratuurgegevens over natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium

Er bestaan slechts weinig gegevens in de litteratuur over de natriumruimte. Forbes en Perley ⁴⁰ geven aan, dat deze ruimte 18—24 uur na injectie gemiddeld 25,2 % (19,7—35,8 %) van het lichaamsgewicht bedraagt. Deze getallen liggen iets lager dan de door ons gevonden waarden. Aangezien de natriumruimte slechts een virtuele ruimte is, zal hieraan verder weinig aandacht besteed worden. Wel zullen wij de gegevens over de TUNa vermelden (Tabel XVIII).

TABEL XVIII

Litteratuurgegevens over TUNa bij normale personen

(24 uur na injectie van Na²⁴)

Schrijvers	Vrouwen					Mannen				
	Aantal	G	m. aeq.	m. aeq.	m. aeq.	Aantal	G	m. aeq.	m. aeq.	m. aeq.
		Th.G.	Gew.	Th. G.	m ²		Th.G.	Gew.	Th. G.	m ²
Forbes e.a. ⁴⁰ 1951	7	99 88-124	39.5 35.7-41.6	38.9 36.2-44.3	1433 1358-1490	29	105 84-123	41.9 32.3-54.1	43.5 33-49.4	1628 1280-1930
Miller e.a. ⁹⁶ 1953	6	—	42.3 39.4-44.8	—	—	10	—	43.7 39.5-47.9	—	—
Ikkos e.a. ⁶⁰ 1954	4	92 86-98	37.7 34.7-40.8	34.6 32.3-37.0	1326 1233-1390	5	107 76-122	36.7 34.2-39.9	39.2 34.2-39.9	1433 1306-1592
Edelman e.a. ³³ 1954	6	—	37.8 31.4-45.8	—	—	21	—	40.9 33.1-48.3	—	—
Arons e.a. ¹ 1954	7	91 82-104	39.7 33.8-47.8	35.9 34.3-40.9	—	5	103 94-107	42.9 40.9-44.7	44.1 41.7-45.8	—
Eigen onder- zoek 1955	8	114 96-143	38.0 31.8-42.5	43.4 35.9-48.9	1506 1326-1698	8	102 89-115	45.7 42.2-49.6	46.4 39.2-51.4	1745 1562-1917

Ofschoon onze eigen waarden over het algemeen wat hoger liggen dan de waarden uit de litteratuur, is de overeenstemming hiermede toch goed te noemen. Vrijwel alle onderzoekers vinden de TUNa, uitgedrukt per kg. lichaamsgewicht, bij vrouwen lager dan bij mannen. Dit hangt waarschijnlijk samen met het lagere percentage spierweefsel en het hogere percentage vetweefsel bij vrouwen dan bij mannen.

In dit verband moeten de belangwekkende waarnemingen van Forbes en Perley ⁴⁰ genoemd worden. Zij vonden in de praenatale periode bij karkasanalyses een toeneming van het totale lichaamsnatrium van gemiddeld 40 m.aeq./kg. tot gemiddeld 100 m.aeq./

kg. tijdens de vijfde praenatale maand. Hierna neemt het totale lichaamsnatrium per kg. lichaamsgewicht af. De beste correlatie werd gevonden met het lichaamsgewicht.

Tijdens de postnatale periode neemt het lichaamsnatrium verder af tot aan de adolescentie. Ook hier werd bij de bepaling van de TUNa een correlatie met het lichaamsgewicht gevonden.

Hierbij valt op te merken dat praenataal over totaal lichaamsnatrium wordt gesproken, terwijl postnataal slechts sprake is van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium. De relatie tussen deze twee wordt onbesproken gelaten.

Edelman en Moore ³³ konden uit een combinatie van de door hen gevonden waarden met de waarden uit de litteratuur geen verandering vinden van de TUNa na het einde van de groeitijd.

Reproduceerbaarheid van de Na-ruimte en de TUNa

Bij drie personen werd met verschillende tijdsintervallen de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium tweemaal bepaald. De resultaten hiervan worden in tabel XIX vermeld.

TABEL XIX
Reproduceerbaarheid van de Na-ruimte en de TUNa

Naam	Datum	Lengte m	Gew. kg	Th. Gew. kg	L. O. m ²	Na-ruimte				TUNa				Na ²³
						L	L Gew.	L Th. G.	L/m ²	m. aeq.	m.aeq. Gew.	m.aeq. Th. G.	m.aeq. m ²	
H.	1954													
	23- 9	1.82	76.6	74.0	1.96	23.3	30.4	31.5	12.1	3355	43.8	45.3	1747	144
	21-10	1.82	77.6	74.0	1.97	23.6	30.4	31.9	12.0	3422	44.1	46.2	1737	145
						+1.3 %	0 %	+1.2 %	-0.8 %	+2.0 %	+0.7 %	+2.0 %	-0.6 %	
R.	1954													
	23- 9	1.79	76.1	71.7	1.94	25.4	33.4	35.4	13.1	3556	46.7	49.6	1833	140
	5-11	1.79	74.8	71.7	1.93	24.0	32.1	33.4	12.4	3360	45.0	46.8	1741	140
						-5.5 %	-3.9 %	-5.6 %	-5.3 %	-5.5 %	-3.9 %	-5.6 %	-5.0 %	
W.	1954													
	9- 9	1.76	71.9	69.5	1.87	24.8	34.5	35.5	13.2	3571	49.6	51.4	1917	144
	30- 9	1.76	71.9	69.5	1.87	25.8	35.9	37.1	13.8	3664	51.0	52.7	1959	144
						+4.0 %	+4.5 %	+4.5 %	+4.5 %	+2.6 %	+2.6 %	+2.5 %	+2.2 %	

De reproduceerbaarheid ligt dus tussen de 0 en 6 %, en mag goed genoemd worden.

SAMENVATTING

De gebruikte werkwijze wordt beschreven, waarbij speciale aandacht wordt besteed aan de injectiemethode, de fout bij de injectie en het verschil tussen 12- en 24 uurswaarde van natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium.

Bij 8 vrouwen met een normale bloeddruk bedroeg de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium $38,0 \pm 2,96$ m.aeq. per kg. werkelijk lichaamsgewicht, $43,4 \pm 3,9$ m.aeq. per kg. theoretisch lichaamsgewicht en 1506 ± 109 m.aeq. per m^2 lichaamsoppervlakte. De verhouding inulineruimte/natriumruimte bedroeg $0,51 \pm 0,054$.

Bij 8 mannen met een normale bloeddruk bedroeg de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium $45,7 \pm 2,22$ m.aeq. per kg. werkelijk lichaamsgewicht, $46,4 \pm 3,48$ m.aeq. per kg. theoretisch lichaamsgewicht en 1745 ± 95 m.aeq. per m^2 lichaamsoppervlakte. De verhouding inulineruimte/natriumruimte bedroeg $0,50 \pm 0,039$.

Bij deze, slecht vergelijkbare, groepen werden bij mannen gemiddeld hogere waarden voor de natriumruimte en de TUNa gevonden dan bij vrouwen. Dit verschil is niet significant, indien het theoretische lichaamsgewicht als maatstaf wordt genomen.

Onze waarden liggen over het algemeen wat hoger dan de desbetreffende waarden in de literatuur, doch zijn hiermede overigens goed vergelijkbaar.

HOOFDSTUK 6

BEPALINGEN VAN DE INULINERUIMTE, NATRIUMRUIMTE EN TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM BIJ PERSONEN MET ESSENTIËLE HYPERTENSIE

INLEIDING

In het totaal werden de inulineruimte, natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bepaald bij 7 vrouwen en 5 mannen met essentiële hypertensie. De diagnose essentiële hypertensie werd per exclusionem gesteld. Van hypertensie werd slechts gesproken indien de arteriële bloeddruk bij herhaling de arbitrair vastgestelde grenzen van minimaal 100 mm. Hg. diastolisch en 150 mm. Hg. systolisch overschreed. Coarctatio aortae, Morbus Cushing en Phaeochromocytoom werden in deze gevallen op klinische gronden als oorzaken van de hypertensie uitgesloten. Het ontbreken van albuminurie of duidelijke sedimentafwijkingen waarborgt zoveel mogelijk het ontbreken van een zuiver renale oorsprong van de hypertensie. In twijfelgevallen werd een intraveneus pyelogram gemaakt.

Alle patiënten waren ouder dan 30 en jonger dan 60 jaar. Er waren geen gevallen van maligne hypertensie bij. Een insufficiëntia cordis werd zoveel mogelijk uitgesloten met behulp van röntgendoorlichting, bepaling van de veneuze druk volgens Lewis-Borst en bepaling van de circulatietijd met decholine. Geringe afwijkingen in het electrocardiogram in de zin van een linksbelasting vormden geen bezwaar. De betrekkelijk weinig scherp omschreven term „hypertensieconfiguratie van het hart” werd gebruikt om aan te geven, dat de linker ventrikel bij röntgendoorlichting een concentrische hypertrophie zonder dilatatie vertoonde. Bij ernstige nierfunctiestoornissen werd de desbetreffende patiënt van dit onderzoek uitgesloten. Spoortjes albumen en minimale sedimentafwijkingen in de urine vormden geen bezwaar. Indien de urine een soortelijk gewicht van 1023 of hoger vertoonde werd geen concentratieproef meer verricht. De phenolrooduitscheiding werd bepaald 15 en 60 minuten na injectie.

Andere aandoeningen die zouden kunnen leiden tot een stoornis in de water- en zouthuishouding, zoals b.v. een variceus oedeem of een sterke anaemie, werden zoveel mogelijk uitgesloten. Gezien het feit dat wij bij onze patiënten met essentiële hypertensie normale waarden voor de inulineruimte, natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium vonden, behoeft de bewijsvoering voor het ont-

breken van andere oorzaken voor een eventuele verandering van deze ruimten minder strikt te zijn, dan indien het tegendeel het geval was.

De bloeddruk werd 's morgens gemeten direct na het ontwaken, in liggende houding en voordat de blaas werd geledigd. Het gemiddelde van 6 bloeddrukmetingen wordt vermeld. Alle bepalingen gebeurden op dezelfde wijze als dit bij de controlepersonen was geschied.

De klinische gegevens van deze patiënten met essentiële hypertensie worden in de tabellen XX en XXI vermeld. De afwijkingen in de fundus oculi werden uitgedrukt volgens Keith en Wagener⁶⁶.

De gebruikte afkortingen zijn dezelfde als in de hoofdstukken 4 en 5 werden gebruikt, benevens:

X-hart: Röntgendoorlichting van het hart

H.C.: Hypertensieconfiguratie van het hart

E.C.G.: Electrocardiogram

L.B.: Linksbelastingstype

Circ. tijd: Circulatietijd met decholine

Ven. druk: Veneuze druk, gemeten aan de vena jugularis, volgens Lewis-Borst

Alb.: Albumen in de urine

Sed.: Sediment van de urine

S.G.: Soortelijk gewicht van de urine, spontaan of na concentratieproef

P.S.P.: Phenolrooduitscheiding in % na 15 en 60 minuten

F.O.: Fundus oculi, uitgedrukt in graden volgens Keith en Wagener

Opmerkingen bij tabel XX:

* De klinische gegevens bij patiënte G. P. zijn niet compleet, aangezien deze patiënte zich aan onze observatie onttrok alvorens deze gegevens verkregen konden worden.

† Gezien de psychische gesteldheid van deze patiënte moet het ernstig worden betwijfeld of deze concentratieproef lege artis werd uitgevoerd.

Opmerkingen bij tabel XXI:

* Ook deze patiënt verdween uit onze gezichtskring voordat een concentratieproef kon worden verricht.

† De nierfunctie bij patiënt V. vertoonde een merkwaardig beeld:

Glomerulusfunctie: ureumclearance (standaard): 22 cm³/min./1,73 m².
inulineclearance : 59 cm³/min./1,73 m².

Functie van het proximale tubulusdeel: P.S.P.: 31/34%.

i.v. pyelogram: geen afwijkingen in vorm en functie.

Functie van het distale tubulusdeel: concentratieproef: bij herhaling 1013—1014.

Een verklaring hiervoor kan niet worden gegeven.

TABEL XX *Clinische gegevens vrouwen met essentiële hypertensie*

Nr	Naam	Leeft.	Lengte m	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G/Th.G. %	Bloed- druk	X. hart	E.C.G.	Circ. tijd	Ven. druk	Urine		S.G.	P.S.P.	F.O.
													Alb.	Sed.			
XXXXIII	G. P.	38	1.61	51.2	58.2	1.52	88	155/105	g.b.	g.b.	*	*	—	—	1032	*	I
XXXXI	V. L.	54	1.69	58.0	64.2	1.66	90	210/120	H.C.	L.B.	10"	R-5	—	—	1023	24/27	I
XXXXV	L. I.	49	1.68	60.9	63.5	1.68	96	190/115	H.C.	g.b.	11"	R-4	—	—	1014†	24/24	II
XXVII	R.	45	1.59	55.6	56.7	1.56	98	215/130	g.b.	L.B.	11"	R-5	—	—	1023	37/28	II
XIII	W. S.	41	1.58	57.7	56.0	1.58	99	170/110	g.b.	g.b.	12"	R-5	—	—	1023	36/30	I
X	v. H.	45	1.64	76.4	60.5	1.81	126	205/130	g.b.	L.B.	15"	R-7	—	—	1025	29/	II
XVIII	B. W.	42	1.52	69.7	51.5	1.65	135	200/110	H.C.	L.B.	6"	R-5	—	—	1024	36/30	II
Gemiddelde.....			61.4	58.7	1.64	105											
St. afw.			8.09	4.13	0.088	17											
St. fout			3.30	1.70	0.036	6.9											

* en †: Zie opmerkingen op blz. 62.

TABEL XXI *Clinische gegevens mannen met essentiële hypertensie*

Nr	Naam	Leeft.	Lengte m	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G/Th.G. %	Bloed- druk	X. hart	E.C.G.	Circ. tijd	Ven. druk	Urine		S.G.	P.S.P.	F.O.
													Alb.	Sed.			
XXXXVII	Bon.	48	1.69	60.0	64.2	1.68	93	195/115	g.b.	L.B.	15"	R-4	—	—	*	31/34	II
XXV	v. St.	46	1.73	64.4	67.2	1.76	96	150/105	g.b.	g.b.	13"	R-5	—	—	1025	22/28	II
XXX	O. L.	36	1.72	67.2	66.5	1.79	101	170/120	g.b.	L.B.	12"	R-7	—	—	1029	42/30	g.b.
XXXXVI	V.	41	1.78	73.0	71.0	1.90	103	180/120	g.b.	g.b.	12"	R-8	sp.	—	1013†	25/30	I
XXXXVIII	L.	57	1.70	67.0	65.0	1.77	103	200/120	H.C.	L.B.	12"	R-6	—	—	1026	21/27	I
Gemiddelde			66.3	66.6	1.78	99											
St. afw.			4.22	2.36	0.071	4.0											
St. fout			2.11	1.18	0.035	2.0											

* en †: Zie opmerkingen op blz. 62.

BEPALING VAN DE INULINERUIMTE BIJ PERSONEN MET ESSENTIËLE HYPERTENSIE

De gegevens omtrent de inulineruimte bij de door ons onderzochte personen met essentiële hypertensie worden in de tabellen XXII en XXIII vermeld.

TABEL XXII
Inulineruimte bij vrouwen met essentiële hypertensie

Nr	Naam	G	Plasmaconcentratie mgr/cc				Recovery ($U_1 + U_2 + U_3$)	Inulineruimte			
		Th. G. %	3 uur	4 uur	4.5 uur	5 uur		L	% L. G.	% Th. G.	L/m ³
XXIII	G. P.	88	0.265	0.287	—	—	100.0	8.3	16.2	14.3	5.46
XXXI	V. L.	90	—	0.303	0.311	0.310	96.5	9.1	15.7	14.2	5.48
XXXV	L. I.	96	—	0.213	0.216	0.219	96.0	9.7	16.0	15.3	5.77
XXVI	R.	98	—	0.307	0.318	0.324	97.0	9.4	17.0	16.6	6.02
XIII	W. S.	99	0.254	0.256	—	0.276	94.0	8.3	14.4	14.8	5.25
X	v. H.	126	0.208	0.212	—	0.217	—	10.0	13.1	16.5	5.52
XVIII	B. W.	135	0.281	0.303	—	0.268	102.0	10.0	14.3	19.4	6.06
Gemiddelde		105					97.6	9.3	15.2	15.9	5.65
St. afw.		17					2.65	0.67	1.24	1.70	0.28
St. fout		6.9					1.19	0.27	0.51	0.68	0.12

TABEL XXIII
Inulineruimte bij mannen met essentiële hypertensie

Nr	Naam	G	Plasmaconcentratie mgr/cc				Recovery ($U_1 + U_2 + U_3$)	Inulineruimte			
		Th. G. %	3 uur	4 uur	4.5 uur	5 uur		L	% L. G.	% Th. G.	L/m ³
XXXVII	Bon.	93	—	0.250	0.257	0.261	100	10.8	18.0	16.8	6.43
XXV	v. St.	96	—	0.249	0.250	0.249	99	11.2	17.4	16.7	6.36
XXX	O. L.	101	—	0.222	0.235	0.241	—	8.9	13.2	13.4	5.00
XXXVI	V.	103	—	0.315	0.318	0.315	98	10.5	14.4	14.8	5.55
XXXVIII	L.	103	—	0.270	0.275	0.277	99	10.3	15.4	15.9	6.06
Gemiddelde		99					99	10.3	15.7	15.5	5.88
St. afw.		4.0					0.78	0.78	1.80	1.29	0.54
St. fout		2.0					0.39	0.39	0.90	0.64	0.27

De verkregen waarden van de inulineruimte bij deze personen met essentiële hypertensie geven aanleiding tot de volgende opmerkingen (Tabel XXII en XXIII):

1. Zowel de groep vrouwen als de groep mannen vertonen gemid-

deld een werkelijk lichaamsgewicht dat vrijwel gelijk is aan het theoretische lichaamsgewicht.

2. De kleinste spreiding wordt gevonden, indien de inulineruimte wordt uitgedrukt in Liters per m² lichaamsoppervlakte.

3. Er zijn geen wezenlijke verschillen in de inulineruimte, onafhankelijk van de wijze van uitdrukking, tussen de groep vrouwen en de groep mannen met essentiële hypertensie.

BEPALING VAN DE NATRIUMRUIMTE EN DE TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM BIJ PERSONEN MET ESSENTIËLE HYPERTENSIE

De gegevens omtrent de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij personen met essentiële hypertensie worden in de tabellen XXIV en XXV vermeld.

TABEL XXIV

Na-ruimte en TUNa bij vrouwen met essentiële hypertensie

Nr	Naam	G	Na-ruimte				TUNa				Na ²³ m. aeq/L	Inuline- ruimte Na-ruimte
		Th. G. o/o	L	% L.G.	% Th. G.	L/m ²	m. aeq.	m. aeq. Gew.	m. aeq. Th. G.	m. aeq. m ²		
XXIII	G. P.	88	17.2	33.6	29.6	11.3	2408	47.0	41.3	1584	140	0.48
XXXI	V. L.	90	17.2	29.6	26.8	10.4	2442	42.1	38.0	1471	142	0.53
XXXV	L. I.	96	17.6	28.9	27.7	10.5	2481	40.7	39.1	1477	141	0.55
XXVI	R.	98	16.1	30.0	28.4	10.3	2254	41.8	39.8	1445	140	0.58
XIII	W. S.	99	15.4	26.7	27.5	9.7	2279	39.5	40.7	1442	148	0.55
X	v. H.	126	19.6	25.7	32.4	10.8	2822	36.9	46.6	1559	144	0.51
XVIII	B. W.	135	18.0	25.8	34.9	10.9	2556	36.7	49.6	1549	142	0.56
Gemiddelde ..		105	17.3	28.6	29.6	10.6	2463	40.7	42.2	1504	142.4	0.54
St. afw.		17.0	1.24	2.61	2.76	0.47	175	3.25	3.96	54	2.62	0.031
St. fout		6.9	0.51	1.05	1.11	0.19	72	1.33	1.61	22	1.06	0.013

TABEL XXV

Na-ruimte en TUNa bij mannen met essentiële hypertensie

Nr	Naam	G	Na-ruimte				TUNa				Na ²³ m. aeq/L	Inuline- ruimte Na-ruimte
		Th. G. %	L	% L.G.	% Th. G.	L/m ²	m. aeq.	m. aeq. Gew.	m. aeq. Th. G.	m. aeq. m ²		
XXXVII	Bon.	93	20.2	33.3	31.4	12.0	2909	48.0	45.3	1731	144	0.50
XXV	v. St.	96	19.3	30.0	28.7	10.9	2721	42.3	40.5	1546	141	0.57
XXX	O. L.	101	17.2	25.6	25.9	9.6	2442	36.3	36.7	1364	142	0.52
XXXVI	V.	103	19.0	26.0	26.7	10.0	2793	38.3	39.3	1470	147	0.55
XXXVIII	L.	103	18.4	27.8	28.3	10.4	2613	39.0	40.2	1476	142	0.56
Gemiddelde		99	18.8	28.5	28.2	10.6	2695	40.8	40.4	1517	143.2	0.54
St. afw.		4.0	1.00	2.82	1.90	0.83	504	4.10	2.79	122	2.14	0.026
St. fout		2.0	0.50	1.41	0.95	0.41	252	2.05	1.39	61	1.07	0.013

Naar aanleiding van de verkregen waarden voor de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij deze personen met essentiële hypertensie, kunnen de volgende opmerkingen gemaakt worden (Tabel XXIV en XXV):

1. De kleinste spreiding wordt ook hier gevonden, indien de Na-ruimte en TUNa uitgedrukt worden in Liters per m^2 lichaamsoppervlakte, ofschoon deze maatstaf zeker geen duidelijke voordelen biedt boven het theoretische lichaamsgewicht.

2. Er zijn geen wezenlijke verschillen in de Na-ruimte, TUNa, Na^{23} concentratie en verhouding inulineruimte/Na-ruimte tussen de groep vrouwen en de groep mannen met essentiële hypertensie.

VERGELIJKING VAN INULINERUIMTE, NATRIUMRUIMTE EN TOTALE HOEVEELHEID UITWISSELBAAR NATRIUM BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK EN PERSONEN MET ESSENTIËLE HYPERTENSIE

Een vergelijking van de gemiddelde waarden van inulineruimte, Na-ruimte en TUNa wordt in de tabellen XXVI—XXIX apart vermeld voor vrouwen en mannen met een normale bloeddruk en met essentiële hypertensie.

TABEL XXVI

Vergelijking inulineruimte bij vrouwen met normale bloeddruk en met essentiële hypertensie

Groep	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m^2	G Th. G. %	Recovery ($U_1 + U_2 + U_3$)	Inulineruimte			
						L	% L. G.	% Th. G.	L/ m^2
8 vrouwen.....	69.2	61.2	1.75	113	98.2	9.8	14.4	15.9	5.60
Normale bloeddruk.	3.46	0.88	0.042	6.0	1.10	0.25	1.04	0.39	0.232
7 vrouwen.....	61.4	58.7	1.64	105	97.6	9.3	15.2	15.9	5.65
Ess. hypertensie	3.30	1.70	0.036	6.9	1.19	0.27	0.51	0.68	0.120

De cursief vermelde getallen geven de standaardfout weer.

Uit de vergelijking van de gevonden gemiddelde waarden voor de inulineruimte bij vrouwen met een normale bloeddruk en vrouwen met essentiële hypertensie blijkt (Tabel XXVI):

1. De groep vrouwen met een normale bloeddruk is vetzuchtiger dan de groep vrouwen met essentiële hypertensie.

2. Tengevolge hiervan is de inulineruimte, uitgedrukt als percentage van het werkelijke lichaamsgewicht, groter bij de vrouwen met een normale bloeddruk (niet significant: $P = 0,5$).

3. Dit verschil verdwijnt volledig, indien de inulineruimte uitgedrukt wordt als percentage van het theoretische lichaamsgewicht of in Liters per m^2 lichaamsoppervlakte.

4. Er zijn geen wezenlijke verschillen in de grootte van de inulineruimte bij vrouwen met een normale bloeddruk en bij vrouwen met essentiële hypertensie.

TABEL XXVII

Vergelijking inulineruimte bij mannen met normale bloeddruk en met essentiële hypertensie

Groep	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G Th. G. %	Recovery (U ₁ + U ₂ + U ₃)	Inulineruimte			
						L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²
6 mannen Normale bloeddruk.	68.8 1.60	67.5 2.10	1.82 0.028	102 3.6	97.4 1.2	11.2 0.62	16.3 1.02	16.7 1.00	6.11 0.33
5 mannen Ess. hypertensie	66.3 2.11	66.6 1.18	1.78 0.035	99 2.0	99.0	10.3 0.39	15.7 0.90	15.5 0.64	5.88 0.27

De cursief vermelde getallen geven de standaardfout weer.

Uit de vergelijking van de gevonden gemiddelde waarden voor de inulineruimte bij mannen met een normale bloeddruk en mannen met essentiële hypertensie blijkt (Tabel XXVII):

1. De beide groepen zijn vergelijkbaar wat betreft de verhouding werkelijk lichaamsgewicht/theoretisch lichaamsgewicht.

2. De inulineruimte is, onafhankelijk van de wijze van uitdrukking, bij de groep mannen met essentiële hypertensie gemiddeld kleiner dan bij de groep mannen met een normale bloeddruk. Dit verschil is niet significant en is mogelijk het gevolg van het geringe aantal proefpersonen in iedere groep.

3. Er werden geen significante verschillen in de grootte van de inulineruimte tussen de mannen met een normale bloeddruk en de mannen met essentiële hypertensie gevonden.

Uit de vergelijking van de gevonden gemiddelde waarden voor de Na-ruimte en de TUNa bij vrouwen met een normale bloeddruk en vrouwen met een essentiële hypertensie blijkt (Tabel XXVIII):

1. De groep vrouwen met normale bloeddruk is vetzuchtiger dan de groep vrouwen met essentiële hypertensie.

2. Tengevolge hiervan zijn de Na-ruimte en de TUNa, uitgedrukt ten opzichte van het werkelijke lichaamsgewicht, iets groter bij de vrouwen met een essentiële hypertensie (niet significant: $P = 0,15$).

3. Dit verschil verdwijnt vrijwel geheel, indien Na-ruimte en TUNa uitgedrukt worden ten opzichte van het theoretische lichaamsgewicht en verdwijnt volledig indien deze grootheden uitgedrukt worden resp. in Liters en m.aeq. per m² lichaamsoppervlakte.

4. Er zijn geen significante verschillen tussen de Na²³ concentraties in het bloedplasma van beide groepen.

TABEL XXVIII

Vergelijking Na-ruimte en TUNa bij vrouwen met normale bloeddruk en met essentiële hypertensie

Groep	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. m ²	G Th. G. %	Na-ruimte			TUNa				Na ²³ m.aeq/L	Inuline- ruimte Na-ruimte	
					L	% L.G.	% Th. G.	L/m ²	m.aeq.	m.aeq. Gew.	m.aeq. Th. G.			m.aeq. m ²
8 vrouwen Normale bloeddruk	70.3	61.4	1.77	114	18.8	26.7	30.5	10.6	2664	38.0	43.4	1506	1430	0.51
	2.7	0.84	0.024	5.2	0.64	0.67	1.08	0.26	94	1.10	1.50	42	1.10	0.022
7 vrouwen Ess. hyper- tensie ...	61.4	58.7	1.64	105	17.3	28.6	29.6	10.6	2463	40.7	42.2	1504	142.4	0.54
	3.30	1.70	0.036	6.9	0.51	1.05	1.11	0.20	72	1.33	1.33	22	1.06	0.013

TABEL XXIX

Vergelijking Na-ruimte en TUNa bij mannen met normale bloeddruk en met essentiële hypertensie

Groep	Gew. kg	Th. G. kg	L. O. kg	G		Na-ruimte				TUNa				Na ²³ m.aeq./L	Inuline- ruimte Na-ruimte
				Th. G. %		L	% L. G.	% Th. G.	L/m ²	m.aeq.	m.aeq. Gew.	m.aeq. Th. G.	m.aeq. m ²		
8 mannen Normale bloeddruk	72.2	71.1	1.89	102	22.9	31.8	32.2	12.0	3289	45.7	46.4	1745	143.7	0.50	
	1.96	2.3	0.046	2.7	0.70	0.63	0.88	0.23	108	0.84	1.32	36	0.75	0.019	
5 mannen Ess. hyper- tensie	66.3	66.6	1.78	99	18.8	28.5	28.2	10.6	2695	40.8	40.4	1517	143.2	0.54	
	2.11	1.18	0.035	2.0	0.50	1.41	0.95	0.41	252	2.05	1.39	61	1.07	0.013	

5. Er is geen significant verschil in de verhouding inulineruimte/Na-ruimte tussen beide groepen ($P = 0,25$).

Uit de vergelijking van de gevonden gemiddelde waarden voor de Na-ruimte en de TUNa bij mannen met een normale bloeddruk en mannen met een essentiële hypertensie blijkt (Tabel XXIX):

1. De beide groepen zijn vergelijkbaar wat betreft de verhouding werkelijk lichaamsgewicht/theoretisch lichaamsgewicht.

2. De Na-ruimte en de TUNa zijn in de groep mannen met essentiële hypertensie steeds significant kleiner ($P < 0,05$) dan in de groep mannen met normale bloeddruk. Een verklaring voor dit verschil zou mogelijk gevonden kunnen worden in het feit, dat in de groep mannen met een normale bloeddruk enkele musculieuze personen uit de leeftijdsgroep 20—30 jaar te vinden zijn. Hun lichaamsgewicht zal voor een zeer groot gedeelte door spiermassa bepaald worden, zodat de TUNa per kg lichaamsgewicht groot wordt. Het ontbreken van een goede maatstaf komt hierbij duidelijk tot uiting.

3. De concentratie van Na^{23} in het plasma is in beide groepen gelijk.

4. De verhouding inulineruimte/Na-ruimte is niet significant verschillend in beide groepen.

INULINECLEARANCE BIJ PERSONEN MET EEN NORMALE BLOEDDRUK EN BIJ PERSONEN MET ESSENTIËLE HYPERTENSIE

Zoals reeds in hoofdstuk 4 uiteen werd gezet, kan gedurende het laatste uur van het inuline infuus de inulineclearance bepaald worden. Dit geschiedde bij 7 personen met een normale bloeddruk, en bij 10 personen met essentiële hypertensie. De vermelde getallen (Tabel XXX) voor de inulineclearance zijn steeds het gemiddelde van de waarden voor de inulineclearance over twee perioden van omstreeks 30 minuten. De inulineclearance werd berekend volgens het bekende principe: Inulineclearance =

$$\frac{\text{Hoeveelheid urine in cm}^3/\text{min.} \times \text{inulineconcentratie in mgr./cm}^3}{\text{Inulineconcentratie in mgr./cm}^3 \text{ plasma}}$$

Alle getallen werden opgegeven in cm^3 per minuut per $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlakte.

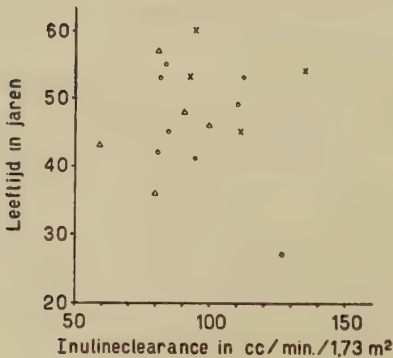
Het aantal personen, waarbij een inulineclearance werd bepaald, is te klein en de groep te weinig homogeen om bepaalde conclusies te kunnen trekken (Tabel XXX). De gevonden waarden voor de inulineclearance bij personen met een normale bloeddruk zijn vrij laag, vergeleken met de normale waarden welke in de literatuur hiervoor worden opgegeven. Men dient hierbij echter te beseffen, dat de inulineclearance na het 40ste jaar vrij abrupt daalt¹³² en dat onze controlepersonen voor het grootste deel ouder dan 40 jaar waren.

TABEL XXX

Inulineclearance bij personen met normale bloeddruk en bij personen met essentiële hypertensie

Normale bloeddruk					Essentiële hypertensie				
Nr	Naam	Leeft.	Sexe	Clearance cc/min.	Nr	Naam	Leeft.	Sexe	Clearance cc/min.
XXXII	K.	27	♀	127	XXX	O. L.	36	♂	80
XXIV	H.	41	♀	95	XVIII	B. W.	42	♀	81
XXII	Bo.	45	♂	112	XXXVI	V.	43	♂	59
XX	W.	53	♂	93	XXVI	Ra.	45	♀	85
XXVIII	Bos.	53	♀	113	XXV	v. St.	46	♂	100
XXIX	Be.	54	♂	136	XXXVII	Bon.	48	♂	91
XIX	I. S.	60	♂	95	XXXV	L. I.	49	♀	111
					XXXIV	S. V.	53	♀	82
					XXXI	V. L.	55	♀	84
					XXXVIII	L.	57	♂	81

Inulineclearance en leeftijd



Verklaring:

- Vrouwen met normale bloeddruk
- × Mannen met normale bloeddruk
- Vrouwen met essentiële hypertensie
- △ Mannen met essentiële hypertensie

Zoals ook uit het diagram blijkt, is over het algemeen de inulineclearance bij onze groep personen met essentiële hypertensie kleiner is dan bij onze groep personen met een normale bloeddruk. Wij zouden geenszins willen beweren dat dit een algemeen geldende regel is. Uit de literatuur ¹³² over dit onderwerp blijkt, dat de inulineclearance bij personen met essentiële hypertensie zonder manifeste nierinsufficiëntie normaal, laag normaal of lager dan normaal kan zijn.

De gevonden waarden voor de inulineclearance waren in twee gevallen goed reproduceerbaar (Bij B.W. eerste maal 81 cm³/min., tweede maal 85 cm³/min.; bij R. eerste maal 85 cm³/min., tweede maal 86 cm³/min.).

SAMENVATTING

Indien men conclusies wil trekken uit de gegevens welke voor inuline-ruimte, natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium verkregen werden bij personen met essentiële hypertensie, moet men uitgaan van de volgende veronderstellingen:

1. De inulineruimte betekent hetzelfde bij personen met essentiële hypertensie als bij personen met een normale bloeddruk. Met andere woorden: het verdelingsvolume van inuline neemt hetzelfde gedeelte van de extracellulaire ruimte in bij personen met essentiële hypertensie als bij personen met een normale bloeddruk. Wij hebben geen redenen om het tegendeel aan te nemen. Noch uit de vergelijkingen van de tussentijdse bepalingen van de inulineruimte, noch uit de vergelijking van ingespoten en uitgescheiden hoeveelheden inuline blijkt een wezenlijk verschil in diffusiesnelheid van het ingespoten inuline tussen de controlegroep en de groep hypertensiëlijders. Het stricte bewijs voor de genoemde veronderstelling is hiermede niet geleverd.

2. De totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium betekent bij personen met essentiële hypertensie hetzelfde als bij personen met een normale bloeddruk. Met andere woorden: de hoeveelheid niet uitwisselbaar natrium in het skelet is hetzelfde bij personen met hypertensie als bij personen met een normale bloeddruk. Hierover zijn geen gegevens bekend.

Onder de hierboven genoemde restricties kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. De inulineruimte, natriumruimte, totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium, Na^{23} concentratie in het bloed en de verhouding inulineruimte/Na-ruimte zijn onder de voorwaarden van de bepaling gelijk bij vrouwen met essentiële hypertensie en bij vrouwen met een normale bloeddruk.

2. De inulineruimte is bij onze groep mannen met essentiële hypertensie niet significant kleiner dan bij onze groep mannen met een normale bloeddruk. Na-ruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium zijn bij onze groep mannen met essentiële hypertensie wel significant kleiner dan bij onze groep mannen met een normale bloeddruk. Een verklaring voor dit verschil wordt mogelijk gevonden in de slechte vergelijkbaarheid van beide groepen. Er was geen significant verschil in de Na^{23} concentratie en in de verhouding inulineruimte/Na-ruimte tussen beide groepen.

3. In elk geval waren noch de inulineruimte, noch de natriumruimte, noch de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij onze personen met essentiële hypertensie groter dan bij onze personen met een normale bloeddruk.

4. Men krijgt de indruk, dat bij de door ons onderzochte groep personen met essentiële hypertensie de inulineclearance lager is dan bij de groep personen met een normale bloeddruk.

SLOTBESCHOUWING

In feite zijn er, zoals in hoofdstuk 2 reeds werd vermeld, slechts vier gegevens die op een verandering in de water- en zouthuishouding bij lijders aan essentiële hypertensie zouden kunnen wijzen:

1. Een streng zoutloos dieet doet de bloeddruk bij een groot percentage van lijders aan essentiële hypertensie dalen.

2. Perera ¹⁰⁶ vindt bij beperking van het zoutgehalte van het dieet een andere reactie bij personen met een normale bloeddruk dan bij personen met essentiële hypertensie.

3. Grollman ^{51, 138} vindt met radioactief sulfaat bij lijders aan essentiële hypertensie een vergrote extracellulaire ruimte.

4. Tobian ¹⁴⁰ vindt postmortaal bij lijders aan essentiële hypertensie een verhoogd natrium- en watergehalte van de arteria renalis en meent dat dit ook op de arteriolen van toepassing is.

Het aantal onderzoeken over de water- en zouthuishouding bij dieren met experimentele hypertensie is veel groter. Ook hierbij bestaat grote onenigheid over de bereikte resultaten. Zonder aan de waarde van dit uitgebreide experimentele werk ook maar enigszins afbreuk te willen doen, zijn wij van mening dat het bewijs voor een analoge pathogenese van de experimentele hypertensie en van de menselijke essentiële hypertensie nog geenszins geleverd is. Het lijkt dan ook wenselijk om in de toekomst nog meer het oog te richten op de pathofysiologie van de menselijke hypertensie dan tot nu toe het geval was. Hierbij blijken er nog aanzienlijke leemten in onze kennis over te blijven. Wij willen in dit hoofdstuk nagaan welke vragen over de water- en zouthuishouding bij de essentiële hypertensie als beantwoord beschouwd kunnen worden. Tevens willen wij trachten richtlijnen voor een verder onderzoek te geven.

Het bepalen van de grootte van de verschillende lichaamsruimten zoals dit naast anderen door ons verricht werd, zouden wij een statisch onderzoek willen noemen. Het lijkt onwaarschijnlijk dat een verdere uitbreiding van dit statische onderzoek, zelfs met behulp van nieuwe methoden, tot andere gezichtspunten zou kunnen leiden. De vergaande beperkingen, zoals deze b.v. gelegen zijn in de definitie van de extracellulaire ruimte, de gebruikte methoden en het ontbreken van een goede maatstaf zullen ook in de toekomst waarschijnlijk reële bepalingen van de verschillende lichaamsruimten in anatomische zin

vergelijking maken. Het zullen hiermede vergelijkende bepalingen mogelijk zijn. Indien wij de bovengenoemde restricties in acht nemen, kunnen wij op de volgende vaststellen dat er op grond van de vele onderzoeken, welke door Viersma¹⁴⁶ en door Watkin¹⁵² vermeld worden, geen redenen bestaan om een toename van plasma-volume en bloedvolume bij lijdens aan essentiële hypertensie aan te nemen. De gegevens welke door anderen met de natriumbioxyanaamethode en deze ook met de indiummethode verkregen werden, wijzen niet op een verandering in de grootte van de extracellulaire ruimte zoals deze door ons werd gedefinieerd. Het is als duidelijk waarop de afwijkende bevindingen van Gindelman o.a. 31, 138 beruiven. De groepen hypertensieven en hypertensie-lidens lijken uiterlijk goed vergelijkbaar. Op gezag van de onderzoekers moeten wij aannemen dat andere redenen voor een toename van de extracellulaire ruimte zijn uitgekluisd, althans wij hebben ervaring weten hoe moeilijk dit kan zijn. Indien zij het mensche lichaam berekenen na de door hen gevonden waarden voor de totale hoeveelheid lichaamswater (hoofdstuk 4), en dit mensche lichaam proberen als maatstaf voor de extracellulaire ruimte, zullen de verschillen tussen beide groepen weg. Er zou dus een verschil in lichaamsaanvulling kunnen bestaan tussen beide groepen het resultaat van het vergaaren. Bovendien werd reeds vermeld dat het voor de vraag hoe het dergelijke berekening van het vetrijke lichaam geschiedt is. Het kan misschien a priori onwaarschijnlijk dat een dergelijke verschil in lichaamsaanvulling algemeen bij hypertensie-lidens zal bestaan. De alternatieve verklaring is, dat er ook een absolute toename van de totale hoeveelheid lichaamswater bij hypertensie-lidens bestaat. De laatste wordt geen beweging in het werk van andere onderzoekers. Samenvattend kunnen wij dus zeggen, dat er door de meerderheid van de onderzoekers géén verandering wordt gevonden van de grootte van de verschillende lichaamsruimten. Deze vraag lijkt dus zo deelsel mogelijk beantwoord te zijn.

Om het algemeen wordt de concentratie van de verschillende ionen in de extracellulaire ruimte normaal bevonden. Het zou nog mogelijk kunnen zijn, dat er intracellulaire veranderingen bestaan. We hebben getracht da met de bepaling van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium na te gaan. Ook hier leaan we aan vergaande bepalingen bij de beoordeling van de resultaten. Met in aanmerking van deze bepalingen konden wij reeds vaststellen, dat er zeker geen toename van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium bij lijdens aan essentiële hypertensie aan te nemen is. Het is te hopen dat in de toekomst de technische mogelijkheden, die verbonden zijn aan het werken met chloorisotopen, openbaar zullen worden, zodat men met de bepaling van de totale hoeveelheid chloride in het lichaam aan deze waarneming meer diepte zal kunnen geven.

Tenslotte moet bij de beoordeling van dit statische onderzoek overwogen worden, in hoeverre bij lijders aan essentiële hypertensie in bepaalde gebieden van het lichaam een van het normale afwijkende samenstelling zou kunnen bestaan. Deze verschillen zouden te klein kunnen zijn om met de gebruikelijke methoden bepaald te worden, of zij zouden door tegengestelde veranderingen in andere gebieden kunnen worden opgeheven. In dit verband moet het onderzoek van Tobian¹⁴⁰ genoemd worden. Zijn hypothese, dat een verhoogd gehalte aan natrium en water van de wand van de arteriolen tot een vernauwing van het lumen en daardoor tot een verhoogde perifere weerstand zou leiden, heeft veel aantrekkelijks. Helaas zijn postmortale analyses, zoals deze door hem werden verricht, zeker aan veel critick onderhevig, terwijl dergelijke analyses in vivo niet goed mogelijk lijken. In een later onderzoek wijst hij bovendien op het feit dat dergelijke veranderingen zeker niet uniform in het lichaam voorkomen en dat b.v. een proefexcisie uit een skeletspier op deze vraag geen definitief antwoord kan geven. De algemene vraag die hij in deze laatste publicaties^{141, 142} opwerpt, n.l. of een verandering van de electrolytensamenstelling van spiercellen tot verandering in de contractiliteit van deze spieren aanleiding geeft³⁵, verdient bij de bestudering van de pathogenese van de essentiële hypertensie zeker de aandacht. Mogelijk zou de bijnierschors bij een dergelijk mechanisme een rol kunnen spelen.

Voorlopig kunnen wij zeggen, mogelijk met uitzondering van het in de laatste alinea vermelde, dat het statische onderzoek van de water- en zouthuishouding bij de essentiële hypertensie geen manifeste afwijkingen aan het licht heeft gebracht, terwijl te verwachten is dat ook een uitgebreider onderzoek in die richting weinig zal opleveren. De beperkingen van een dergelijk, eenmaal verricht, statisch onderzoek blijken eveneens duidelijk uit de waarnemingen welke gedaan zijn over de invloed van DOCA en cortison op de water- en electrolytenverdeling in het lichaam. Veel van de resultaten, zoals bijvoorbeeld de toename van de extracellulaire ruimte en de retentie van natrium, blijken bij lang voortgezette behandeling weer te verdwijnen. Dit is te vergelijken met de gegevens, welke Ledingham⁸⁰ bij de experimentele renale hypertensie over de grootte van de inulineruimte verkreeg. Het uiteindelijk resultaat van een dergelijk proces geeft dus geen uitsluitsel over de eraan voorafgaande fasen.

Veel meer is te verwachten van wat wij een dynamisch onderzoek zouden willen noemen. Hieronder willen wij verstaan een onderzoek naar de reacties van lijders aan essentiële hypertensie op een zoutbeperking in hun dieet in vergelijking met de reacties van personen met een normale bloeddruk, met andere woorden een uitbreiding van het onderzoek van Perera¹⁰⁶. Incidentele waarnemingen van Dole e.a.^{23, 29} bij personen met essentiële hypertensie wijzen niet op een correlatie

tussen de mate van bloeddruk daling en de afname van de TUNa. Een vergelijkende balansstudie ontbreekt. Wij zijn ons er volledig van bewust dat de praktische en technische problemen van een dergelijke balansstudie, die zich over weken zou moeten uitstrekken, vrijwel onoverkomelijk zijn. Toch lijkt het de enige wijze, waarop nieuwe gegevens verkregen kunnen worden. Tevens zou het bij een dergelijk onderzoek belangwekkend zijn om de waarden met elkaar te vergelijken, welke voor de uitscheiding van het natriumretinerend steroïd (aldosteron) bij hypertensielijders en controlepersonen verkregen worden.

Indien bij een dergelijk onderzoek zou blijken dat een zoutbeperking slechts een vermindering van het extracellulaire vocht en ook van het plasma- en bloedvolume tengevolge heeft, welke in beide groepen even groot is, zal de hypothese van Viersma¹⁴⁶ mogelijk beter gefundeerd zijn. Deze stipuleerde op grond van een sterkere daling van de systolische dan van de diastolische bloeddruk, van een gelijk blijven van de polsfrequentie en van een daling van de veneuze druk aan de hals gemeten, dat een zoutloos dieet mogelijk werkzaam zou zijn via een vermindering van het slag- en minutenvolume van het hart, die weer het gevolg zou zijn van een verminderd bloedvolume. Het verschil in reactie tussen personen met een normale bloeddruk en lijders aan essentiële hypertensie werd door hem noch aangetoond, noch waarschijnlijk gemaakt. De waarnemingen van Murphy¹⁰⁰ enerzijds en van Watkin e.a.¹⁵² anderzijds, dat er geen correlatie bestaat tussen een vermindering van plasmavolume en extracellulaire vloeistof en de reactie van de bloeddruk op een zoutbeperking in het dieet, lijken hiermede in tegenspraak. Het ontbreken van een vermindering van deze beide volumina bij een strenge zoutbeperking doet echter op zich zelf reeds vreemd aan. De incidentele bepalingen van het minutenvolume van het hart voor en tijdens een zoutloos dieet, welke door Watkin e.a. werden verricht, geven geen aanknopingspunten voor de hypothese van Viersma¹⁴⁶.

Indien echter een kwalitatief en/of een kwantitatief verschil in reactie tussen beide groepen personen waargenomen zou worden, zou men inderdaad tot een wezenlijke stoornis in de water- en zouthuishouding bij lijders aan essentiële hypertensie kunnen besluiten. Dit is vooralsnog niet mogelijk.

Tenslotte verdient de rol van de bijnierschors speciale aandacht. Met de tot nu toe tot onze beschikking staande methodes konden, behalve mogelijk bij een kleine groep vrouwen met essentiële hypertensie (Schroeder¹²⁴: hormonale hypertensie), geen argumenten voor een abnormale werking van de bijnierschors worden aangevoerd. Veeleer lijkt het waarschijnlijk, dat bepaalde producten van de bijnierschors een voorwaarde vormen voor het handhaven van de bloeddruk op een bepaald niveau, en dat de hoogte van dit niveau door andere

factoren bepaald wordt. Het is te hopen dat een grotere kennis van de rol van het aldosteron ons hierbij verder zal helpen.

Wij willen deze studie besluiten met de volgende opmerkingen. Bij de bestudering van de aetiologie en de pathogenese van de hypertensie in het algemeen, en van de essentiële hypertensie in het bijzonder, zal de *lijder aan essentiële hypertensie* meer in het centrum van de belangstelling moeten staan dan dit tot dusverre het geval was. Ofschoon er voldoende aanleidingen bestaan om de water- en zouthuishouding bij de essentiële hypertensie nader te bestuderen, zijn er tot nu toe geen onweerlegbare bewijzen voor een stoornis in deze huishouding geleverd. Een statisch onderzoek zal in dezen weinig nieuwe gezichtspunten kunnen opleveren. Veeleer moet de belangstelling gericht worden op een dynamisch onderzoek, waarbij speciaal de aard van de reactie van lijders aan essentiële hypertensie op een zoutbeperking in het dieet bestudeerd moet worden, in vergelijking met de reactie van personen met een normale bloeddruk hierop.

Het is niet onmogelijk dat het gehele probleem verplaatst zal moeten worden naar de biochemie en de physiologie van de spiercellen van de arteriolen. Tenslotte zal een beter inzicht verkregen moeten worden in het verband tussen bijnierschors en hoogte van de arteriële bloeddruk.

SAMENVATTING

Bij de essentiële hypertensie zijn behalve de verhoogde perifere weerstand geen andere pathofysiologische kenmerken bekend. Men heeft reeds lang gemeend dat er bij de essentiële hypertensie een stoornis in de keukenzoutstofwisseling bestond. Twee gegevens vormden de aanleiding tot een dergelijke gedachtengang. Deze worden in Hoofdstuk 1 beschreven. Een strenge zoutbeperking in het dieet doet bij een aanzienlijk percentage van personen met hypertensie de bloeddruk dalen. Indien de bijnierschors een rol zou spelen bij het ontstaan van hypertensie, zouden veranderingen in de keukenzoutstofwisseling hierbij een intermediaire rol kunnen vervullen. Speciale aandacht wordt geschonken aan het verband tussen de functie van de bijnierschors en de hoogte van de arteriële bloeddruk. Met nadruk wordt erop gewezen, dat het samengaan van een bepaalde activiteit van de bijnierschors met een bepaalde bloeddruk geen bewijs vormt voor een causaal verband hiertussen. Een „permissive action” van de bijnierschors is eveneens mogelijk.

De literatuurgegevens over de keukenzoutstofwisseling bij essentiële hypertensie worden in Hoofdstuk 2 vermeld. Deze gegevens zijn betrekkelijk schaars en wijzen over het algemeen niet op een bepaalde stoornis in deze stofwisseling. Drie onderzoeken moeten hierbij genoemd worden. Grollman vond met behulp van radioactief sulfaat bij lijders aan essentiële hypertensie een toename van de extracellulaire ruimte. Tobian zag bij postmortaal onderzoek biochemische veranderingen in de arteria renalis van dergelijke personen. Bij een kortdurende strenge zoutbeperking vond Perera quantitatieve verschillen tussen de reacties van personen met essentiële hypertensie enerzijds en personen met een normale bloeddruk anderzijds.

In deze studie worden de waarnemingen van Grollman nader onderzocht. Naast bepalingen van de extracellulaire ruimte bij personen met essentiële hypertensie wordt getracht om bij deze personen de totale hoeveelheid natrium in het lichaam te bepalen. Deze gegevens worden vergeleken met de desbetreffende gegevens, welke bij personen met een normale bloeddruk verkregen werden.

In Hoofdstuk 3 worden de moeilijkheden besproken, die bij de bepaling van de verschillende lichaamsruimten ontmoet werden. De definitie van het extracellulaire water geeft reeds moeilijkheden. Arbitrair wordt door ons als extracellulair water dat gedeelte van de totale hoeveelheid lichaamswater bestempeld dat buiten de celgrenzen is gelegen,

met inbegrip van het bindweefselwater en met uitzondering van het z.g. transcellulaire water. Er bestaat geen stof, waarvan het verdelingsvolume met dit extracellulaire water overeenkomt. De chlorideruimte is iets groter, de inulineruimte kleiner dan de extracellulaire ruimte. Ofschoon om theoretische redenen de chlorideruimte de voorkeur zou verdienen, wordt om technische redenen de inulineruimte verkozen. Deze inulineruimte bedraagt ongeveer 80 % van de extracellulaire ruimte.

Ook bij de bepaling van de natriumruimte en de totale hoeveelheid natrium in het lichaam rijzen moeilijkheden. De natriumruimte is een virtuele ruimte, die groter is dan de extracellulaire ruimte en kleiner is dan het volume, dat door de totale hoeveelheid lichaamswater ingenomen wordt. Aangezien een gedeelte van het natrium in het skelet niet met radioactief natrium uitwisselbaar is, mag slechts van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium gesproken worden. Deze bedraagt ongeveer 80 % van de totale hoeveelheid natrium in het lichaam.

Hoofdstuk 4 begint met een bespreking van het „referencepoint”, d.w.z. de maatstaf, welke bij de uitdrukking van de verschillende lichaamsruimten gebruikt moet worden. Noch het werkelijke lichaamsgewicht, noch het lichaamsoppervlak voldoen hierbij, aangezien het percentage depotvet bij verschillende individuen sterk uiteenloopt. Het begrip theoretisch lichaamsgewicht wordt ingevoerd. Besloten wordt om bij gebrek aan een betere maatstaf inulineruimte, natriumruimte en totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium uit te drukken ten opzichte van lichaamsgewicht, theoretisch lichaamsgewicht en lichaamsoppervlakte. Het gebrek aan een goede maatstaf zal zich steeds doen gevoelen.

Veel aandacht wordt in Hoofdstuk 4 besteed aan de uitvoering van de bepaling van de inulineruimte en de daaraan verbonden moeilijkheden. Bij 8 vrouwen met een normale bloeddruk bedroeg de inulineruimte gemiddeld resp. $14,4 \pm 2,77$ % van het werkelijke lichaamsgewicht, $15,9 \pm 1,03$ % van het theoretische lichaamsgewicht en $5,60 \pm 0,62$ Liter per m² lichaamsoppervlakte. Bij 6 mannen met een normale bloeddruk was de inulineruimte gemiddeld resp. $16,3 \pm 2,35$ % van het werkelijke lichaamsgewicht, $16,7 \pm 2,30$ % van het theoretische lichaamsgewicht en $6,11 \pm 0,76$ Liter per m² lichaamsoppervlakte. Ofschoon de inulineruimte bij mannen groter was dan bij vrouwen, waren deze verschillen niet significant en vervielen grotendeels wanneer het grotere overgewicht van de groep vrouwen in aanmerking werd genomen.

Tussentijdse bepalingen van de inulineruimte en vergelijking van de ingespoten en uitgescheiden hoeveelheid inuline per tijdseenheid wijzen erop, dat de snelle diffusiephase van inuline over het uiteindelijke verdelingsvolume na 4 uur voltooid is, doch dat de langzame diffusiephase na 5 uur nog niet beëindigd is.

In Hoofdstuk 5 wordt de werkwijze bij de bepaling van de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium met radioactief Na^{24} beschreven. De waarden, die voor de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium 24 uur na injectie van Na^{24} werden verkregen, zijn significant groter dan de waarden, die 12 uur na injectie verkregen werden. Steeds werden de 24-uurswaarden vermeld, aangezien het op grond van literatuurgegevens waarschijnlijk is dat op dat tijdstip een zo volledig mogelijke uitwisseling heeft plaats gevonden. Bij 8 vrouwen met een normale bloeddruk bedroeg de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium gemiddeld resp. $38,0 \pm 2,96$ % m.aeq. per kg. werkelijk lichaamsgewicht, $43,4 \pm 3,90$ m.aeq. per kg. theoretisch lichaamsgewicht en 1506 ± 109 m.aeq. per m^2 lichaamsoppervlakte. De verhouding inulineruimte/natriumruimte bedroeg $0,51 \pm 0,054$. Bij 8 mannen met een normale bloeddruk was de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium gemiddeld resp. $45,7 \pm 2,22$ m.aeq. per kg. werkelijk lichaamsgewicht, $46,4 \pm 3,48$ m.aeq. per kg. theoretisch lichaamsgewicht en 1745 ± 95 m.aeq. per m^2 lichaamsoppervlakte. De verhouding inulineruimte/natriumruimte bedroeg gemiddeld $0,50 \pm 0,038$. Bij deze slecht vergelijkbare groepen werden bij mannen gemiddeld hogere waarden voor de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium gevonden dan bij vrouwen. Dit verschil is niet significant, indien het theoretische lichaamsgewicht als maatstaf wordt genomen.

In Hoofdstuk 6 worden de getallen vermeld welke voor de inulineruimte, de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium verkregen werden bij 7 vrouwen en 5 mannen met essentiële hypertensie zonder renale of cardiale complicaties. Deze getallen worden vergeleken met de reeds genoemde waarden, welke bij personen met een normale bloeddruk verkregen werden. Indien de inulineruimte, de natriumruimte en de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium dezelfde betekenis hebben bij personen met essentiële hypertensie als bij personen met een normale bloeddruk, dan kunnen de volgende conclusies getrokken worden. Noch de inulineruimte, noch de natriumruimte, noch de totale hoeveelheid uitwisselbaar natrium zijn bij personen met essentiële hypertensie significant groter dan bij personen met een normale bloeddruk. Het gebrek aan een goede maatstaf maakt een definitieve waardering onmogelijk. De verhouding inulineruimte/natriumruimte is bij personen met essentiële hypertensie vergeleken met personen met een normale bloeddruk niet significant verschillend.

In Hoofdstuk 7 wordt gewezen op het feit dat de vergaande beperkingen, welke verbonden zijn aan een statisch onderzoek zoals het onderhavige, waarschijnlijk een verdere uitbreiding van een dergelijk onderzoek overbodig maken. Veel meer lijkt te verwachten van een dynamisch onderzoek, waarbij verschillen in reacties van personen

met normale bloeddruk en van personen met essentiële hypertensie op zoutbeperking en zoutbelasting nagegaan worden. De hypothese van Viersma dient hierbij nader onderzocht te worden.

Tenslotte is een grotere kennis van de betekenis van het aldosteron gewenst, terwijl aandacht dient te worden geschonken aan de biochemische veranderingen van de arteriolen.

SUMMARY

Hypertension results from a narrowing of the peripheral vascular bed. In essential hypertension this augmented peripheral resistance is the only pathophysiological characteristic. We should like to know if there are other characteristics. For a long time derangements of sodium and chloride metabolism have been considered to be factors in the pathogenesis of essential hypertension. There are two motives for such a train of thought. These are discussed in Chapter 1. In the majority of patients with essential hypertension rigid salt restriction results in lowering of blood pressure. If the adrenal cortex plays a causative role in the pathogenesis of hypertension, intermediary change in salt metabolism might be expected. Special attention is given to the relation between adrenal cortical function and arterial blood-pressure. This could be a causal relationship, but a permissive action of the adrenal cortex cannot be excluded.

Chapter 2 deals with the literature on salt metabolism in essential hypertension. There are few relevant references in the literature. As a rule these do not suggest a derangement in this metabolism, but there are a few exceptions. Grollman found an enlarged extracellular space, measured by radioactive sulfate, in patients with essential hypertension. Tobian established biochemical changes in the renal artery of patients with essential hypertension as a post mortem finding. Perera observed a quantitatively different response to a short period of salt restriction between persons with normal blood pressure and those with essential hypertension.

In the present study the findings of Grollman have been reevaluated. Besides the measurement of extracellular space in persons with essential hypertension we have determined the total sodium content of the body. These results are compared with the results, obtained in persons with normal blood pressure.

The difficulties, encountered in the determination of body compartments, are discussed in Chapter 3. The definition of extracellular space is troublesome. Arbitrarily extracellular water is defined as that part of total body water that lies outside cellular membranes, with the inclusion of connective tissue water and the exclusion of the so-called transcellular water. No substance is known of which the distribution volume agrees precisely with the extracellular space. Theoretically the chloride space should be preferred, but for technical reasons the inulin space has been chosen. Inulin space amounts to about 80 % of the extracellular space.

The determinations of sodium space and total sodium content of

the body are also trying. Sodium space is only a virtual space; it is larger than the extracellular space and smaller than the volume of total body water. A large part of the sodium in bone is not exchangeable with radioactive sodium. We can only speak about *total exchangeable sodium*, and not about the sodium content of the body. This total exchangeable sodium amounts to about 80 % of total body sodium.

Chapter 4 begins with a discussion of the reference point for the expression of body compartments. Neither body weight, nor body surface are quite satisfying, because the fat-content of different individuals varies. The term theoretical body weight is introduced. We decided to use body weight, theoretical body weight and body surface as reference points to express inulin space, sodium space and total exchangeable sodium. The lack of a better reference point will be felt during all these space determinations.

Techniques for determining inulin space and related difficulties are also extensively discussed in Chapter 4. In 8 normotensive women the mean inulin space measured $14,4 \pm 2,77$ % of body weight, $15,9 \pm 1,03$ % of theoretical body weight and $5,60 \pm 0,62$ Liter per m^2 body surface. In normotensive men the mean inulin space was $16,3 \pm 2,35$ % of body weight, $16,7 \pm 2,30$ % of theoretical body weight and $6,11 \pm 0,76$ Liter per m^2 body surface. Although the inulin space in these men was larger than in these women, this difference had no significant value and largely disappeared if the overweight of the women was considered.

Determination of inulin space during inulin infusion and comparison of the injected and excreted amounts per minute of inulin show that the rapid mixing phase of inulin is certainly completed after four hours of inulin infusion, but that the slow mixing phase is not finished after a five hours infusion.

The technique of determination of sodium space and total exchangeable sodium is described in Chapter 5. The values obtained for the sodium space and the total exchangeable sodium 24 hours after injection of Na^{24} are significantly higher than the values obtained 12 hours after injection. The 24 hours values are given, since it is indicated in the literature that complete equilibration has been attained at that moment. In 8 normotensive women the mean total exchangeable sodium amounted to $38,0 \pm 2,96$ m.eq. sodium per kg. bodyweight, $43,4 \pm 3,90$ m.eq. sodium per kg. theoretical bodyweight and 1506 ± 109 m.eq. sodium per m^2 body surface. The mean ratio of inulin space to sodium space was $0,51 \pm 0,054$. In 8 normotensive men the mean total exchangeable sodium amounted to $45,7 \pm 2,22$ m.eq. per kg. body weight, $46,4 \pm 3,48$ m.eq. per kg. theoretical body weight and 1745 ± 95 m.eq. per m^2 body surface. The mean ratio of inulin space to sodium space was $0,50 \pm 0,038$. These two groups are not quite comparable because of

differences in degree of obesity. The total exchangeable sodium of men was larger than in women. This difference has no statistical value if the theoretical body weight is used as a reference point.

In Chapter 6 the values are given for inulin space, sodium space and total exchangeable sodium in 7 women and 5 men with essential hypertension without renal or cardiac complications. These values are compared with those obtained in normotensive subjects. If inulin space, sodium space and total exchangeable sodium have the same meaning in normotensive and hypertensive subjects it can be surmised that neither the inulin space, nor the sodiumspace, nor the total exchangeable sodium are augmented in these patients with essential hypertension. The mean ratio of inulin space to sodium space do not differ, and the plasma sodium values are the same in these two groups. As long as we lack a better reference point, definite conclusions cannot be made.

The limitations of the methods employed in this investigation and the possibilities for further studies are discussed in Chapter 7. The heavy restrictions involved in space techniques make it improbable that further extension of such a static investigation would be profitable. It might be expected that a dynamic investigation, including a comparative study of the reaction to sodium load and sodium restriction of normotensive and hypertensive subjects would be much more illuminating. The hypothesis of Viersma has to be tested in that way. An expansion of our knowledge of the function and properties of aldosterone is considered highly desirable. Finally more attention must be paid to the biochemical composition of the arterioles during the hypertensive state.

LITTERATUUR

1. ARONS, W. L., R. J. VANDERLINDE, A. K. SOLOMON e.a.: The simultaneous measurement of exchangeable sodium and potassium utilising ion-exchange chromatography.
J. of Clin. Invest. 1954, 33, 1001.
2. ARONS, W. L. en B. NUSIMOVICH: *The human adrenal cortex*, blz. 353.
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VIII. London 1955.
3. ASHWORTH, C. T., E. E. MUIRHEAD, O. F. THOMAS e.a.: An analysis of the thiocyanate method for determining the distribution of the body fluids.
Am. J. of Phys. 1943, 139, 255.
4. BARNETT, H. L. en F. X. FELLERS: A simple quantitative method for intravenous injection of small volumes of fluid.
Science 1947, 106, 401.
5. BEHNKE, A. R., B. G. FEEN en W. C. WELHAM: The specific gravity of healthy man.
J. Am. Med. Ass. 1942, 118, 495.
6. BERGER, E. Y., M. F. DUNNING, J. M. STEELE e.a.: Estimation of intracellular water in man.
Am. J. of Phys. 1950, 162, 318.
7. BERTSON, S. A. en R. S. YALOW: Critique of extracellular space measurements with small ions; Na²⁴ and Br²⁸ spaces.
Science 1955, 121, 34.
8. BRANDT, W. L., W. M. DUBIN en L. A. SAPIRSTEIN: Studies on salt hypertension: effects of adrenalectomy and nephrectomy.
Am. J. of Phys. 1951, 164, 73.
9. BRAUN-MENENDEZ, E.: The mechanism of hypertension due to desoxycorticosterone.
Hypertension: A Symposium. Minnesota 1950, blz. 133—146.
10. BRAUN-MENENDEZ, E.: Water and electrolytes in experimental hypertension.
Hypertension: A Symposium. Minnesota 1954, blz. 238—247.
11. BRODIE, B. B., E. BRAND en N. S. LESHIN: The use of bromide as a measure of extracellular fluid.
J. of Biol. Chem. 1939, 130, 555.
12. BUELL, M. V. en E. TURNER: Cation distribution in the muscle of adrenalectomized rats.
Am. J. of Phys. 1941, 134, 224.
13. BURCH, G. E., S. A. THREEFOOT en C. T. RAY: The influence of dynamic sequestration of an electrolyte on the calculation of „space” and „mass” by the tracer method.
J. of Lab. and Clin. Med. 1952, 40, 786.
14. CARDOZO, R. H. en I. S. EDELMAN: The volume of distribution of sodium-thiosulfate as a measure of the extracellular fluid space.
J. of Clin. Invest. 1953, 32, 28.
15. Case records. Massachusetts General Hospital.
New Engl. J. of Med. 1948, 239, 933.
16. CHAPMAN, C. B.: Diet and hypertension.
Medicine 1950, 29, 29.
17. CHAPMAN, C. B.: Some effects of the rice-fruit diet in patients with essential hypertension.
Hypertension: A Symposium. Minnesota 1950, blz. 504—516.

18. COHEN, M.: Addison's disease complicated by toxemia of pregnancy.
Arch. of Int. Med. 1948, 81, 879.
19. COLLINS, D. A. en E. H. WOOD: Experimental renal hypertension and adrenalectomy.
Am. J. of Phys. 1938, 123, 224.
20. CONN, J. W.: Electrolyte composition of sweat.
Arch. of Int. Med. 1949, 83, 416.
21. CORCORAN, A. C.: Rice diet in the treatment of hypertension.
Lancet 1950, II, 509.
22. COTLOVE, E.: Mechanism and extent of distribution of inulin and sucrose in chloride space of muscle.
Am. J. of Phys. 1954, 176, 396.
23. DAHL, L. A., B. G. STALL en G. C. COTZIAS: Metabolic effects of marked sodium restriction in hypertensive patients: changes in total exchangeable sodium and potassium.
J. of Clin. Invest. 1954, 33, 1397.
24. DAVIES, R. E., H. L. KORNBERG en G. M. WILSON: The determination of sodium in bone.
Biochem. J. 1952, 52, Proc. XV.
25. DAVIES, R. E., H. L. KORNBERG en G. M. WILSON: Non exchangeable sodium in the body.
Biochem. et Phys. Acta 1952, 9, 703.
26. DEANE, N., G. E. SCHREINER en J. G. ROBERTSON: The velocity of distribution of sucrose between plasma and interstitial fluid with reference to the use of sucrose for the measurement of extracellular fluid in man.
J. of Clin. Invest. 1951, 30, 1463.
27. DEANE, N.: Methods of study of body water compartments (space techniques).
Methods in Medical Research. Vol. V. Chicago 1952, blz. 159—161.
28. DOLE, V. P., L. K. DAHL, G. C. COTZIAS e.a.: Dietary treatment of hypertension. Clinical and metabolic studies of patients on the rice and fruit diet.
J. of Clin. Invest. 1950, 29, 1189.
29. DOLE, V. P., L. K. DAHL, G. C. COTZIAS e.a.: Dietary treatment of hypertension. II: Sodium depletion as related to the therapeutic effect.
J. of Clin. Invest. 1951, 30, 584.
30. DOLE, V. P., L. K. DAHL, I. L. SCHWARTZ e.a.: Dietary treatment of hypertension. III: The effect of protein on appetite and weight.
J. of Clin. Invest. 1953, 32, 185.
31. EDELMAN, I. S., J. M. OLNEY, A. H. JAMES e.a.: Body composition: studies in the human being by the dilution principle.
Science 1952, 115, 447.
32. EDELMAN, I. S., A. H. JAMES, H. BADEN e.a.: Electrolyte composition and the penetration of radiosodium and deuteriumoxyde into dog and human bone.
J. of Clin. Invest. 1954, 33, 122.
33. EDELMAN, I. S., A. H. JAMES, L. BROOKS e.a.: Body sodium and potassium. IV: The normal total exchangeable sodium; its measurement and magnitude.
Metabolism 1954, 3, 530.
34. EICHELBERGER, L.: The distribution of water and electrolytes between blood and skeletal muscle in experimental hypertension.
J. of Exp. Med. 1943, 77, 205.
35. FATT, P. en B. KATZ: The effect of sodium ions on neuromuscular transmission.
J. of Physiology 1952, 118, 73.
36. FINKENSTADT, J. T., M. P. O'MEARA en J. P. MERRILL: Observations on the volume of distribution of inulin in anuric subjects.
J. of Clin. Invest. 1953, 32, 209.

37. FISHBERG, A. M.: *Hypertension and nephritis*. Philadelphia 1954.
38. FLANAGAN, J. B., A. K. DAVIS en R. R. OVERMAN: Mechanism of extracellular sodium and chloride depletion in the adrenalectomized dog. *Am. J. of Phys.* 1950, 160, 89.
39. FLOYER, M. A.: The effect of nephrectomy and adrenalectomy upon the bloodpressure in hypertensive and normotensive rats. *Clin. Science* 1951, 10, 405.
40. FORBES, G. B. en A. PERLEY: Estimation of total body sodium by isotopic dilution. *J. of Clin. Invest.* 1951, 30, 558.
41. FORSHAM, P. H.: Discussie: *The human adrenal cortex*, blz. 395. Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VIII. London 1955.
42. GAMBLE, J. L. en J. S. ROBERTSON: Volume of distribution of radioactive chloride in dogs; comparisons with sodium, bromide and inulin spaces. *Am. J. of Phys.* 1952, 171, 659.
43. GAMBLE, J. L., J. S. ROBERTSON en CH. A. HANNIGAN: Chloride, bromide, sodium and sucrose spaces in man. *J. of Clin. Invest.* 1953, 32, 483.
44. GAUDINO, M., I. L. SCHWARTZ en M. F. LEVITT: Inulin volume of distribution as a measure of extracellular fluid in dogs and man. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1948, 68, 507.
45. GAUDINO, M.: Kinetics of distribution of inulin between two body water compartments. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1948, 70, 672.
46. GAUDINO, M. en M. F. LEVITT: Inulin space as a measure of extracellular fluid. *Am. J. of Phys.* 1949, 157, 387.
47. GOLDBLATT, H.: Studies in experimental hypertension. V: The pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia. *Ann. of Int. Med.* 1937, 11, 69.
48. GOLDENBERG, M.: Chemical screening methods for the diagnosis of pheochromocytoma. *Ciba Foundation Symposium on Hypertension*. London 1954, blz. 91—103.
49. GOLDRING, W. en H. CHAIS: *Hypertension and hypertensive diseases*. New York 1944.
50. GROLLMAN, A. en T. R. HARRISON: Effect of rigid sodium restriction on bloodpressure and survival of hypertensive rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1945, 60, 52.
51. GROLLMAN, A., A. P. SHAPIRO en J. GAFFORD: The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension. *J. of Clin. Invest.* 1953, 32, 312.
52. GROSS, F., P. LOUSTELOT en R. MEIER: Vergleichende Untersuchungen über die hypertensive Wirkung von Aldosteron und Desoxycorticosteron. *Experientia* 1955, 11, 67.
53. HAMILTON, M., G. W. PICKERING, J. A. FRASER ROBERTS en G. S. C. SOWRY: The aetiology of essential hypertension. 4: the role of inheritance. *Clin. Science* 1954, 13, 273.
54. HARRISON, H. E.: A modification of the diphenylamine method for determination of inulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1942, 49, 111.
55. HIGASHI, A. en L. PETERS: A rapid colorimetric method for the determination of inulin in plasma and urine. *J. of Lab. and Clin. Med.* 1950, 35, 475.
56. HILLS, A. G., T. M. CHALMERS, G. D. WEBSTER en O. ROSENTHAL: Adrenal cortical regulation of the distribution of water and electrolytes in the human body. *J. of Clin. Invest.* 1953, 32, 1236.

57. HOLLEY, H. L., H. C. ELLIOTT en C. M. HOLLAND: Serum sodium values in essential hypertension.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1952, 77, 561.
58. IKKOS, D.: Pers. mededeling 1954.
59. IKKOS, D. en R. LUFT: Pers. Mededeling 1954.
60. IKKOS, D., R. LUFT en B. SJOGREN: Distribution of fluid and sodium in healthy adults.
Metabolism 1954, 3, 400.
61. IKKOS, D.: Comparison of the volume of distribution of sucrose, inulin and thiosulfate in human subjects.
Metabolism 1955, 4, 19.
62. INGLE, D. J.: Permissibility of hormone action. A review.
Acta Endocrin. 1954, 17, Fasc. I, IV, 173.
63. KALTREIDER, N. L., G. R. MENEELY, J. R. ALLEN e.a.: Determination of the volume of the extracellular fluid of the body with Na^{24} .
J. of Exp. Med. 1941, 74, 569.
64. KECKWICK, A. en G. L. S. PAWAN: Oral aldosterone: effect in a case of Addison's disease.
Lancet 1954, II, 162.
65. KEITH, N. M. en M. H. POWER: The urinary excretion of sucrose and its distribution in the blood after intravenous injection into normal man.
Am. J. of Phys. 1937, 120, 203.
66. KEITH, N. M., H. P. WAGENER en N. W. BARKER: Some different types of essential hypertension: their cause and prognosis.
Am. J. of Med. Sc. 1939, 197, 332.
67. KEMPNER, W.: Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet.
Am. J. of Med. 1948, 4, 545.
68. KEPLER, E. J., R. G. SPRAGUE, H. L. MASON e.a.: The pathology and physiology of adrenal cortical tumors and Cushing's syndrome.
Rec. Progr. in Hormone Research 1948, 2, 345.
69. KEYS, A. en J. BROŽEK: Body fat in adult man.
Phys. Reviews 1953, 33, 245.
70. KNOWLTON, A. I., E. N. LOEB, H. C. STOERK e.a.: Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate.
J. of Exp. Med. 1952, 96, 187.
71. KNOWLTON, A. I.: Electrolyte disturbances in adrenal diseases.
Am. J. of Med. 1953, 15, 771.
72. KNOWLTON, A. I., E. N. LOEB, H. C. STOERK e.a.: The combined effect of cortisone acetate and desoxycorticosterone acetate in adrenalectomized rats on a low sodium diet.
J. of Clin. Invest. 1953, 32, 1175.
73. KRUGHÖFFER, P.: Inulin as an indicator for the extracellular space.
Acta Phys. Scand. 1946, 11, 16.
74. LARAMORE, D. C. en A. GROLLMAN: Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive rats.
Am. J. of Phys. 1950, 161, 278.
75. LAST, J. H., G. O. MC. DONALD, R. A. JONES e.a.: Failure to account quantitatively for infused inulin in human subjects.
J. of Lab. and Clin. Med. 1953, 41, 690.
76. LAVIETES, P. H., L. M. D'ESOPPO en H. E. HARRISON: The water and base balance of the body.
J. of Clin. Invest. 1935, 14, 251.
77. LAVIETES, P. H., J. BOURDILLON en K. A. KLINGHOFFER: The volume of the extracellular fluids of the body.
J. of Clin. Invest. 1936, 15, 261.

78. Leading Article: Adrenalectomy for hypertension.
Lancet 1955, I, 85.
79. LEDINGHAM, J. M.: The nature of the hypertension occurring in the nephrectomized parabiotic rat.
Clin. Science 1951, 10, 423.
80. LEDINGHAM, J. M.: The distribution of fluid and electrolytes in experimental hypertension.
Ciba Foundation Symposium on Hypertension. London 1954, blz. 250—261.
81. LENEL, R., L. N. KATZ en S. ROBBARD: Arterial hypertension in chickens.
Am. J. of Phys. 1948, 152, 557.
82. LEVITT, M. F. en M. GAUDINO: Measurement of body-water compartments.
Am. J. of Med. 1950, 9, 208.
83. LOEB, R. F.: The adrenal cortex and electrolyte behaviour.
Bull. of the New York Acad. of Med. 1942, 18, 263.
84. LUFT, R. en B. SJØGREN: Some aspects of the metabolic effects of DOCA.
Metabolism 1953, 2, 313.
85. LUFT, R., B. SJØGREN, D. IKKOS e.a.: Clinical studies on electrolyte and fluid metabolism; effect of ACTH, desoxycorticosterone acetate and cortisone; electrolyte and fluid changes in acromegaly.
Rec. Progress in Hormone Research. Vol. X. New York 1954.
86. LUKENS, F. D. W.: Adrenalectomy in man.
Adrenal cortex; 4th conference 1952, blz. 131. Josiah Macy Foundation, New York 1953.
87. MC. CANCE, R. A.: The effect of salt deficiency in man on the volume of the extracellular fluids, and on the composition of sweat, saliva, gastric juice and cerebrospinal fluid.
J. of Phys. 1938, 92, 208.
88. MC. CANCE, R. A. en E. M. WIDDOWSON: A method of breaking down the body weights of living persons into terms of extracellular fluid, cell mass and fat, and some applications of it to physiology and medicine.
Proc. of the Royal Society of London (B) 1951, 138, 115.
89. MACH, R. J., J. FABRE, R. BORTH e.a.: Action clinique et metabolique de l'aldostérone (électrocortine).
Schweiz. Med. Wochenschr. 1954, 84, 407.
90. MANERY, J. F. en A. B. HASTINGS: The distribution of electrolytes in mammalian tissues.
J. of Biol. Chem. 1939, 127, 657.
91. MANERY, J. F.: The fate of injected radioactive chloride.
Am. J. of Phys. 1941, 134, 83.
92. MANERY, J. F. en W. F. BALE: The penetration of radioactive sodium and phosphorus into the extra- and intracellular phases of tissues.
Am. J. of Phys. 1941, 132, 215.
93. MARINELLI, L. O., E. H. QUIMBY en G. J. HINE: Dosage determinations with radioactive isotopes.
Am. J. of Rontg. 1948, 59, 260.
94. MARTINI, P. en K. KAISER: The importance of sodiumchloride and its ions in the production and the treatment of hypertension.
Ciba Foundation Symposium on Hypertension. London 1954, blz. 272—278.
95. MERRILL, J. P.: The role of the adrenals in hypertension.
Ann. of Int. Med. 1952, 37, 966.
96. MILLER, H. en G. M. WILSON: The measurement of exchangeable sodium in man using the isotope Na^{24} .
Clin. Science 1953, 12, 97.
97. MOKOTOFF, R., G. ROSS en L. LEITER: The electrolyte content of skeletal

muscle in congestive heart failure; a comparison of results with inulin and chloride as reference standards for extracellular water.

J. of Clin. Invest. 1952, 31, 291.

98. MOORE, F. D.: Bone sodium.

Ann. of Surgery 1954, 139, 253.

99. MOORE, F. D., I. S. EDELMAN, J. M. OLNEY e.a.: Body sodium and potassium. III: Interrelated trends in alimentary, renal and cardiovascular disease; lack of correlation between body stores and plasma concentration.

Metabolism 1954, 3, 324.

100. MURPHY, R. J. F.: The effect of „rice diet” on plasma volume and extracellular fluid space in hypertensive subjects.

J. of Clin. Invest. 1950, 29, 912.

101. NICHOLS, G., N. NICHOLS, W. B. WEIL e.a.: The direct measurement of the extracellular phase of tissues.

J. of Clin. Invest. 1953, 32, 1299.

102. ODIER, J. en R. S. MACH: Le volume du liquide extracellulaire chez les obèses.

Praxis 1949, 38, 834.

103. PACE, N., L. KLINE, H. K. SCHACHMAN e.a.: Studies on body composition. IV: Use of radioactive hydrogen for measurement of total body water.

J. of Biol. Chem. 1947, 168, 459.

104. PEART, W. S.: Persistence of hypertension after removal of phaeochromocytoma, where excretion of adrenalin and noradrenalin is normal.

Ciba Foundation Symposium on Hypertension. London 1954, blz. 103—121.

105. PERERA, G. A.: The relationship of the adrenal cortex to hypertension.

J. Am. Med. Ass. 1945, 129, 537.

106. PERERA, G. A. en D. W. BLOOD: Disturbance in salt- and watermetabolism in hypertension.

Am. J. of Med. 1946, 1, 602.

107. PERERA, G. A. en D. W. BLOOD: The relationship of sodiumchloride to hypertension.

J. of Clin. Invest. 1947, 26, 1109.

108. PERERA, G. A. en D. W. BLOOD: Pressoractivity of DOCA in normotensive and hypertensive subjects.

Ann. of Int. Med. 1947, 27, 401.

109. PERERA, G. A.: The adrenal cortex and hypertension.

Bull. of the New York Acad. of Med. 1950, 26, 75.

110. PERERA, G. A.: Endocrine factors in hypertension.

Bull. of the New York Acad. of Med. 1952, 28, 43.

111. PESCHEL, E. en R. LOTHMANN-PESCHEL: Electrolyte metabolism during rice diet.

Arch. of Int. Med. 1952, 89, 234.

112. PINES, K. L. en G. A. PERERA: Sodiumchloride restriction in hypertensive vascular disease.

Med. Clin. of North America 1949, 33, 713.

113. PLOTZ, C. M., A. I. KNOWLTON en CH. RAGAN: The natural history of Cushing's syndrome.

Am. J. of Med. 1952, 13, 597.

114. PRENTICE, T. C., W. SIRI, N. I. BERLIN e.a.: Studies of total body water with tritium.

J. of Clin. Invest. 1952, 31, 412.

115. PRUNTY, F. T. G., R. R. MC. SWINEY, I. H. MILLS e.a.: The effects of aldosterone in Addison's disease and pseudohermaphroditism.

Lancet 1954, II, 620.

116. RAISZ, L. G., M. K. YOUNG en I. T. STINSON: Comparison of the volumes of distribution of inulin, sucrose and thiosulfate in normal and nephrectomized dogs.

Am. J. of Phys. 1953, 174, 73.

117. RAY, C. T., G. E. BURCH en S. A. THREEFOOT: Estimation of the time of equilibrium of distribution of long life radiochloride and radiosodium in man with and without chronic congestive heart failure.
J. of Lab. and Clin. Med. 1951, 38, 940.
118. ROGOFF, J. M., E. N. NIXON en G. N. STEWART: The adrenals in experimental hypertension.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1939, 41, 57.
119. SAPIRSTEIN, L. A., W. L. BRANDT en O. R. DRURY: Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodiumchloride solutions for drinking water.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1949, 73, 82.
120. SCHACHTER, D., N. FREINKEL en I. L. SCHWARTZ: Movement of inulin between plasma and interstitial fluid.
Am. J. of Phys. 1950, 160, 532.
121. SCHLOERB, P. R., B. J. FRIIS-HANSEN, I. S. EDELMAN e.a.: The measurement of total body water in the human subject by deuteriumoxyde dilution.
J. of Clin. Invest. 1950, 29, 1296.
122. SCHREINER, G. E.: Determination of inulin by means of resorcinol.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1950, 74, 117.
123. SCHROEDER, H. A.: Low salt diets and arterial hypertension.
Am. J. of Med. 1948, 4, 578.
124. SCHROEDER, H. A.: *Hypertensive diseases*. Philadelphia 1953.
125. SCHWARTZ, I. L., D. SCHACHTER en N. FREINKEL: The measurement of extracellular fluid in man by means of a constant infusion technique.
J. of Clin. Invest. 1949, 28, 1117.
126. SCHWARTZ, I. L., E. S. BREED en M. H. MAXWELL: Comparison of the volume of distribution, renal and extrarenal clearances of inulin and mannitol in man.
J. of Clin. Invest. 1950, 29, 517.
127. SELYE, H.: Biochemical changes in hypertension.
Canad. M.A.J. 1947, 57, 325.
128. SHORR, E., A. C. CARTER, B. W. ZWEIFACH e.a.: The derangements in VEM-VDM metabolism in hypertension of Cushing's syndrome. Their correction during restoration of normotension by bilateral adrenalectomy.
Tr. Ass. Am. Phys. 1952, 65, 248.
129. SIMPSON, S. A., J. F. TAIT en I. E. BUSH: Secretion of a saltretaining hormone by the mammalian adrenal cortex.
Lancet 1952, II, 227.
130. SIMPSON, S. A., J. F. TAIT, A. WETTSTEIN e.a.: Isolierung eines neuen kristallisierten Hormones aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel.
Experientia 1953, 9, 333.
131. SIMPSON, S. A., J. F. TAIT, A. WETTSTEIN e.a.: Constitution des Aldosterons, des neuen Mineralcorticoids.
Experientia 1954, 10, 132.
132. SMITH, H. W. *The Kidney*. New York 1951.
133. SOBERMAN, R., B. B. BRODIE e.a.: The use of antipyrine in the measurements of total body water in man.
J. of Biol. Chem. 1949, 179, 25.
134. SOFFER, L. J.: Discussie: *The human adrenal cortex*, blz. 373.
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VIII. London 1955.
135. STEELE, J. M., E. Y. BERGER, M. F. DUNNING e.a.: Total body water in man.
Am. J. of Phys. 1950, 162, 313.
136. STEELE, J. M.: Body water in man and its subdivision.
Bull. of the New York Acad. of Med. 1951, 27, 679.
137. STERN, T. N., V. V. COLE, A. C. BASS e.a.: Dynamic aspects of sodium meta-

- bolism in experimental adrenal insufficiency using radioactive sodium.
Am. J. of Phys. 1951, 164, 437.
138. TENG, H. C., A. P. SHAPIRO en A. GROLLMAN: Volume of the fluid compartments in human and experimental hypertension.
Metabolism 1954, 3, 405.
 139. THORN, G. W., J. H. HARRISON, J. P. MERRILL e.a.: Clinical studies on bilateral complete adrenalectomy in patients with severe hypertensive vascular disease.
Ann. of Int. Med. 1952, 37, 972.
 140. TOBIAN, L. en J. T. BINION: Tissue cations and water in arterial hypertension.
Circulation 1952, 5, 754.
 141. TOBIAN, L. en J. T. BINION: Tissue electrolytes in renal and DCA hypertension.
J. of Clin. Invest. 1953, 32, 608.
 142. TOBIAN, L. en J. T. BINION: Artery wall electrolytes in renal and DCA hypertension.
J. of Clin. Invest. 1954, 33, 1407.
 143. TOSTESON, D. C., A. I. C. DEFRIER, M. ABRAMS e.a.: Effects of adrenalectomy, desoxycorticosterone acetate and increased fluid intake on intake of sodium chloride and bicarbonate by hypertensive and normal rats.
Am. J. of Phys. 1951, 164, 369.
 144. TURNER, L. B. en M. F. LEVITT: The extracellular compartment: A comparison of the chloride and inulin spaces.
J. of Mount Sinai Hospital 1953, 19, 653.
 145. VEALL, N.: A Geiger-Muller counter for measuring the β -ray activity of liquids, and its application to medical tracer experiments.
Brit. J. of Radiology 1948, 21, 347.
 146. VIERSMA, H. J.: *De behandeling van hypertensie met zoutloos dieet en met uitdrijving van keukenzout.*
Dissertatie, Amsterdam 1945.
 147. WALLACE, G. B. en B. B. BRODIE: The distribution of administered bromide in comparison with chloride and its relation to body fluids.
J. of Pharm. and Exp. Therap. 1939, 65, 214.
 148. WALLACE, W. M.: Some aspects of the chemical composition, physiology and and pathology of intercellular fluid.
Pediatrics 1952, 9, 141.
 149. WALSER, M., D. W. SELDIN en A. GROLLMAN: An evaluation of radiosulfate for the determination of the volume of extracellular fluid in man and dogs.
J. of Clin. Invest. 1953, 32, 299.
 150. WALSER, M., D. W. SELDIN en A. GROLLMAN: Radioactive sulfate space of muscle.
Am. J. of Phys. 1954, 176, 322.
 151. WARD, L. E., H. F. POLLEY, CH. H. SLOCUMB e.a.: The effects of aldosterone and of 9 α -fluorohydrocortisone acetate on rheumatoid arthritis: preliminary report.
Proc. Staff Meetings Mayo Clinics 1954, 29, 649.
 152. WATKIN, D. M., H. F. FROEB, F. T. HATCH e.a.: Effects of diet in essential hypertension.
Am. J. of Med. 1950, 9, 428.
 153. WESTON, R. E., L. HILLMAN, D. J. W. ESCHER e.a.: Studies on the influence of the low sodium cardiac diet and the Kempner regime on renal hemodynamics and electrolyte exchange in hypertensive subjects.
J. of Clin. Invest. 1950, 29, 639.
 154. WILKINS, L., J. F. CRIGLER, S. H. SILVERMAN e.a.: Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. II: The effect of cortisone on sexual and somatic development with a hypothesis concerning the mechanism of feminisation.
J. of Clin. Endocrin. 1952, 12, 277.

155. WILSON, C.: Renal factors in the production of hypertension.
Lancet 1953, II, 579.
Lancet 1953, II, 632.
156. WILSON, G. M. en H. MILLER: Exchangeable sodium in Addison's disease in relation to the electrocardiogram and the action of cortisone.
Clin. Science 1953, 12, 113.
157. WINKLER, A. W., J. R. ELKINGTON en A. J. EISENMAN: Comparison of sulfocyanate with radioactive chloride and sodium in the measurement of extracellular fluid.
Am. J. of Phys. 1943, 139, 239.
158. WOLF, S. en H. G. WOLFF: A summary of experimental evidence relating life stress to the pathogenesis of essential hypertension in man.
Hypertension. A Symposium. Minnesota 1951.
159. YANNET, H. en D. C. DARROW: The effect of the depletion of extracellular electrolytes on the chemical composition of skeletal muscle.
J. of Biol. Chem. 1940, 134, 721.

